Série E
N° d'ordre 73

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Paule LELU
LICENCIÉE ÈS-SCIENCES
LICENCIÉE ÈS-LETTRES
ASSISTANTE A L'INSTITUT DE PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE
DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE STRASBOURG.

1re THÈSE : **Le contrôle sexuel et hypophysaire du métabolisme azoté.**

2e THÈSE : **Propositions données par la Faculté.**

Soutenues le 2 JUIL 1943, devant la Commission d'Examen :

MM. E. F. TERROINE, *Président.*
L. BOUNOURE, Ph. L'HÉRITIER, *Membres.*

LONS-LE-SAUNIER
M. DECLUME, Imprimeur-Editeur.
1943

Série E
N° d'ordre 73

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Paule LELU
LICENCIÉE ÈS-SCIENCES
LICENCIÉE ÈS-LETTRES
ASSISTANTE A L'INSTITUT DE PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE
DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE STRASBOURG.

1re THÈSE : **Le contrôle sexuel et hypophysaire du métabolisme azoté.**

2e THÈSE : **Propositions données par la Faculté.**

Soutenues le 2 JUIL 1943, devant la Commission d'Examen :

MM. E. F. TERROINE, *Président.*
L. BOUNOURE, Ph. L'HÉRITIER, *Membres.*

LONS-LE-SAUNIER
M. DECLUME, Imprimeur-Editeur.

1943

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Doyen :

A. DANJON, Professeur d'Astronomie.

Doyen honoraire :

E. BATAILLON.

Professeurs honoraires :

E. CHATTON, E. ESCLANGON, M. FRÉCHET, H. GAULT, M. GIGNOUX, L. HACKSPILL, G. HOUARD, E. de MARGERIE. G. RIBAUD, R. THIRY, E. TOPSENT, G. VALIRON, H. VILLAT,

Professeurs :

H. OLLIVIER.....	Physique générale.
E. TERROINE.....	Physiologie générale.
J. DE LAPPARENT....	Minéralogie et Pétrographie.
G. DUBOIS.....	Géologie et Paléontologie.
P. DE BEAUCHAMP...	Zoologie et Anatomie comparée.
L. BOUNOURE.....	Biologie générale.
R. ROMANN.....	Chimie minérale et Chimie physique.
G. FOEX.....	Physique expérimentale.
A. KIRRMANN.....	Chimie organique.
H. WEISS.....	Physico-Chimie des hydrocarbures.
L. NÉEL.....	Physique générale.
G. HUGEL.....	Chimie du pétrole.
R. HOCART.....	Minéralogie.
A. ROUSSEL.....	Calcul différentiel et intégral et théorie des fonctions.
R. BONNET.....	Physique et Chimie biologiques.
A. CHRÉTIEN.....	Chimie minérale.
J. MARESQUELLE..	Botanique.
H. FORESTIER.....	Chimie.
Ch. SADRON.....	Physique générale.
N.....	Botanique.
N.....	Mécanique rationnelle.
N.....	Chimie générale.
N.....	Analyse supérieure.
N.....	Physique du Globe.
N.....	Mathématiques générales.

Maîtres de Conférences :

J. ROTHÉ.....	Physique du Globe.
Ph. L'HERITIER.....	Zoologie.
J. YVON.....	Physique mathématique.
L. CAGNIARD.....	Physique du globe.
A. HÉE.....	Botanique.
E. WOLFF.....	Biologie générale.
Ch. EHRESMANN....	Mathématiques.
Cl. CHABAUTY.....	Mathématiques générales.
A. LICHNEROWICZ.	Mécanique rationnelle.
N.....	Chimie appliquée.

Secrétaire :

E. MARANDON.

PUBLICATIONS FAISANT L'OBJET PARTIEL DE CETTE THÈSE :

— Le contrôle sexuel du métabolisme azoté. I. Conséquences de la castration du sujet adulte. *Trav. Membres Soc. Chim. biol.*, 1942, 24, 1201-1208.

— Le contrôle sexuel du métabolisme azoté. II. Conséquences de la castration du sujet impubère. *Trav. Membres Soc. Chim. biol.*, 1942, 24, 1305-1310.

— Le contrôle du métabolisme de la créatinine et de la créatine par les hormones sexuelles. I. La production de la créatinine et de la créatine en fonction de l'âge et du sexe. *Trav. Membres Soc. Chim. biol.*, 1941, 23, 1057-1062 [en collaboration avec TERROINE (E. F.), DEVRIENT (T.) et DE LA BERNARDIE (A. M.)].

— Le contrôle de la créatinine et de la créatine par les hormones sexuelles. II. Influence de la castration sur les excrétions de créatinine et de créatine dans les divers aspects du métabolisme azoté chez l'adulte. *Trav. Membres Soc. Chim. biol.*, 1941, 23, 1247-1272 [en collaboration avec TERROINE (E. F.), DEVRIENT (T.), DE LA BERNARDIE (A. M.) et CHÉDRU (J.)].

AUTRES PUBLICATIONS :

— L'utilisation digestive comparée des matières albuminoïdes chez diverses espèces animales. *C. R. Ac. Sc.*, 1934, 198, 2022-2024.

— L'utilisation digestive comparée des matières albuminoïdes chez diverses espèces animales. *Arch. Internat. Physiol.*, 1934, 39, 34-39.

— Le métabolisme de l'imidazol. *C. R. Ac. Sc.*, 1935, 200, 350-352.

— Le métabolisme de l'imidazol. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, 17, 637-656.

— Valeur de la méthode de HANKE et KOESSLER pour l'appréciation de l'imidazolurie. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, 18, 1636-1649.

— Le métabolisme de l'imidazol. II. Imidazolurie comparée chez diverses espèces animales (Carnivores, Herbivores, Omnivores). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, 18, 1871-1884.

— Le métabolisme de l'imidazol. III. L'origine digestive ou métabolique de l'imidazolurie chez diverses espèces animales. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 292-302.

— Le métabolisme de l'imidazol. IV. Vitesse horaire de l'imidazolurie dans le métabolisme protéique exogène. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 490-495.

— Action de la température extérieure sur le métabolisme de la créatinine et de la créatine. *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **204**, 1757-1759 [en collaboration avec TERROINE (E. F.) et DE LA BERNARDIE (A. M.)].

— Action de la température extérieure sur le métabolisme de la créatinine et de la créatine. *Arch. Internat. Physiol.*, 1937, **45**, 247-272 [en collaboration avec TERROINE (E. F.) et DE LA BERNARDIE (A. M.)].

— Action comparée de divers alcools sur l'excitabilité nerveuse et musculaire. *Arch. Internat. Pharmac. et Thérap.*, 1933, **46**, 13-21 [en collaboration avec BONNET (R.)].

— Action comparée de quelques substances du groupe de l'aniline. toluidines, xylidines) sur l'excitabilité du cœur. *Arch. Internat. Pharmac. et Thérap.*, 1933, **46**, 285-299 [en collaboration avec BONNET (R.)].

⁂

— Les parentés chimiques des êtres vivants. 1 fasc. Hermann, 1935. « Les Actualités scientifiques et industrielles ». 1-47 p.

— Les corrélations humorales chez les invertébrés. 1 vol. Gauthier-Villars, 1938. « Les actualités biologiques ». 1-80 p.

A mon Maître, le Professeur E. F. TERROINE

en modeste hommage de respectueux attachement et de reconnaissance.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

en témoignage d'affection et de reconnaissance, avec la conscience de tout ce que je leur dois pour le choix des principes dans lesquels ils m'ont élevée.

A CEUX QUI ME SONT CHERS.

AVANT-PROPOS.

Si l'on connaît avec une certaine sécurité les agents physiologiques responsables de l'évolution des protéines dans l'organisme (dislocation en acides aminés par les ferments digestifs, désamination par le foie des acides aminés libérés), il n'en va pas de même pour les agents susceptibles de régler et de contrôler ces diverses phases de la dégradation protidique. On suppose pourtant que, tout comme les métabolismes glucidique ou lipidique, le métabolisme azoté doit, lui aussi, être soumis à des mécanismes régulateurs faisant appel comme toutes les régulations organiques au système nerveux et au réseau des glandes endocrines.

Et c'est un fait dont on peut se rendre compte en feuilletant divers manuels : on admet à l'heure actuelle qu'il existe une régulation endocrine du métabolisme azoté. Les glandes que l'on tiendrait pour essentiellement responsables d'une action de contrôle sur ce métabolisme seraient : la thyroïde, les surrénales, l'hypophyse et les glandes sexuelles.

En ce qui concerne les glandes génitales et l'hypophyse, nous nous proposons d'examiner la validité des faits sur lesquels repose cette conception et de rechercher par de nouvelles expériences les cas où une telle action peut être mise en lumière.

Le sujet que nous abordons nous a été proposé par notre Maître, le Professeur TERROINE, avec le souci pour lequel nous tenons à lui exprimer notre gratitude, de nous attacher à un problème dont l'intérêt soit autant physiologique et même biologique, plutôt que strictement biochimique.

Il nous est difficile de dire ici tout ce que nous devons au Professeur TERROINE depuis le jour lointain de notre second Baccalauréat. Nous avons eu tout d'abord l'occasion de profiter de l'enseignement exceptionnel, vivant et lumineux, d'un savant qui sait faire participer ses élèves à son enthousiasme pour les sujets ardus qu'il traite et qui a fait naître en nous la tentation de la recherche scientifique. L'enseignement du Professeur TERROINE fut notre première révélation de ce qu'est la Science. Puis,

pendant près de quatorze ans passés dans son Laboratoire, c'est à son contact que nous avons appris ce qu'est la Physiologie ; en outre, c'est par lui qu'il nous a été donné de saisir ce qu'est la méthode scientifique, dans toute la perfection où l'a conçue cet esprit cartésien. Son empreinte indélébile qui a guidé nos premiers pas scientifiques ne manquera pas de continuer à marquer notre activité. Au cours de ces années, nous avons pu apprécier, avec sa valeur d'homme de science, ses qualités humaines, particulièrement réconfortantes dans les jours sombres actuels.

Qu'il veuille bien trouver ici, avec notre déférente admiration, l'expression de notre reconnaissance affectueuse pour la paternelle sollicitude qu'il n'a cessé de témoigner à notre égard.

Il nous a été donné de profiter aussi de l'enseignement si apprécié de Monsieur le Professeur Bounoure, qui nous a intéressé autant par le penchant que nous avons toujours eu pour les problèmes de Biologie générale, que par l'importance bien connue de ses travaux scientifiques. Qu'il veuille bien recevoir ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous manifester et dont il nous donne aujourd'hui un nouveau témoignage par l'intérêt qu'il veut bien accorder au présent travail.

Nous adressons également nos remerciements à Monsieur L'Héritier, Maître de Conférences, qui a bien voulu s'intéresser à nos recherches.

Nous ne saurions passer sous silence, en ce jour, les sentiments d'admiration et de reconnaissance que nous vouons à la mémoire de notre ancien Maître de la Faculté des Lettres, le Docteur Charles Blondel, dont la personnalité a laissé une profonde empreinte sur nous, alors qu'il était Professeur de Psychologie à l'Université de Strasbourg.

Qu'il me soit permis aussi d'assurer de mon fidèle attachement les camarades de Laboratoire, français ou étrangers, qui sont devenus mes amis au cours des années passées à l'Institut de Physiologie générale de la Faculté des Sciences de Strasbourg. Je tiens à remercier ici ma collègue, Madame Kraft-Mourot, pour la bonne grâce avec laquelle elle m'a initiée aux travaux du Laboratoire et a toujours mis ses connaissances et son expérience à ma disposition. Je m'en voudrais de ne pas remercier tout spécialement deux collaboratrices dévouées, devenues de fidèles amies, Madame Anne-Marie de Tisseuil - de la Bernardie et Madame Josette Chédru.

Enfin, j'exprime à mes camarades du Laboratoire que nous avons reconstitué à Lyon après notre exil, Mesdemoiselles Thé-

rèse TERROINE, Catherine GAUTIER et Monsieur Julien FOURNEL, mes sentiments d'affectueuse amitié et le souvenir excellent que je garde du petit groupe que nous avons reformé.

Le travail que nous apportons ici n'est pas celui que nous imaginions pouvoir présenter comme thèse, lorsque nous l'avons commencé avec enthousiasme en 1936-1937. Nous pouvions alors avoir l'espoir d'aboutir à un résultat moins imparfait que celui auquel nous arrivons aujourd'hui ; les évènements qui devaient suivre ont, pour une part, contribué à cette imperfection. Certaines expériences sont incomplètes parce qu'elles ont été interrompues brusquement par la guerre ; plusieurs n'ont pas été poussées aussi loin que nous l'avions projeté et les circonstances ne nous ont pas permis depuis de remettre en train un travail analogue. La disparition de certains produits biologiques nous oblige à être incomplets, comme la nécessité d'économiser le papier nous contraint à ne pas présenter le détail de nos expériences.

Ce n'est pas sans émotion que nous évoquons le coquet Laboratoire de Physiologie générale de la Faculté des Sciences de Strasbourg, créé et aménagé avec tous les perfectionnements et le confort par le Professeur TERROINE, où nous avons vécu pendant de longues années et où une grande partie de ce travail a été menée à bien. Interrompues par la guerre pendant un an, nos recherches ont été reprises à Lyon en 1941, dans des locaux mis à notre disposition par la Faculté des Sciences. Mais le Laboratoire de Strasbourg restera toujours pour nous un souvenir particulièrement sensible et douloureux, image, pour l'instant, « des seuls vrais paradis, les paradis qu'on a perdus ».

Lyon, avril 1943.

Introduction et Historique

On trouve souvent affirmée dans les manuels de Physiologie ou d'Endocrinologie l'idée que les organes endocrines de la sphère génitale et hypophysaire exercent un contrôle sur le métabolisme azoté. C'est ainsi qu'on peut lire dans l'édition toute récente de l'Endocrinologie de Sainton, Simonnet et Brouha [86] : « La régulation endocrinienne du métabolisme protidique n'est pas douteuse... Le taux de l'acide urique est souvent élevé chez les endocriniens en particulier lors de troubles hypophysaires... Le métabolisme de la créatine est en rapport avec le développement sexuel... ». Dans « les Affections des Glandes Endocrines » d'Hermann Zondek [110] : « Les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse, à côté du métabolisme basal, influent indubitablement sur celui de l'eau, du chlorure de sodium et des hydrates de carbone. D'après les observations cliniques, il en est probablement de même pour le métabolisme des graisses et des protéines.». Asher [4] parle également d'une hormone du métabolisme azoté existant dans le lobe antérieur de l'hypophyse. De même, Evans [26] mentionne parmi les hormones dites métaboliques de l'hypophyse antérieure, une hormone agissant sur le métabolisme azoté. Enfin, Lucien, Parisot et Richard [58] dans leur Traité d'Endocrinologie signalent, eux aussi, une action des extraits post- et préhypophysaires sur le métabolisme des protéines.

Sur quels faits reposent de telles affirmations ? En réalité sur un nombre déjà assez grand d'observations et d'expériences à travers lesquelles il est difficile de trouver un fil conducteur, la synthèse de leurs résultats se révélant assez décevante. Certaines observations sont faites sur l'Homme, tantôt chez l'homme sain, tantôt chez le malade ; d'autres, sur les divers animaux de laboratoire. L'expérimentation relève à peu près uniquement des deux grands procédés qui sont à la base des études de ce genre : ou bien on enlève l'organe en question pour analyser les conséquen-

ces de son ablation, ou bien on surcharge un organisme entier ou privé de la glande étudiée, avec le produit extrait de cette glande.

Nous exposerons successivement les résultats relatifs aux glandes sexuelles, puis ceux qui concernent l'hypophyse (*).

(*) Pour toute la bibliographie ancienne, on consultera l'ouvrage de Terroine (E. F.) : Le Métabolisme de l'Azote. Tome 3 ; Deuxième partie ; fascicule 1. Presses Universitaires de France ; 1939. Une partie de la bibliographie citée ici, celle des dernières années, était naturellement inconnue de nous au moment où nous avons entrepris ces recherches, en 1936.

CHAPITRE I.

LES GLANDES SEXUELLES.

I. — Conséquences de l'ablation des gonades sur le métabolisme azoté.

L'étude des modifications du métabolisme provoquées par l'ablation des glandes sexuelles a, de longue date, préoccupé les Physiologistes sollicités soit par les observations rapportées de toute Antiquité à propos des castrations de coutume, soit par les observations médicales sur la castration thérapeutique, soit enfin, par les remarques faites sur la castration des animaux domestiques telle que la pratiquent les éleveurs.

Pendant longtemps, l'opinion couramment admise a été que la castration, tant chez le mâle que chez la femelle, engendre l'obésité ; au point de vue énergétique, elle entraînerait un ralentissement des combustions qui se traduirait par une mise en dépôt surabondante de matières grasses.

Il était tout naturel de penser, connaissant les liens qui relient métabolisme énergétique et métabolisme azoté, que le ralentissement des échanges respiratoires devait se traduire par une modification correspondante du métabolisme azoté.

1) Conséquences sur la grandeur de la dépense azotée globale.

Les recherches préliminaires permettent de constater que les divers auteurs ne sont déjà pas d'accord sur la question de savoir si la taille de l'animal varie après la castration, si le sujet est plus gros, plus lourd, plus long, après la castration qu'avant.

Rubinstein, Abarbanel et Kurland [**84**] observent que chez le Rat mâle la castration pratiquée avant la puberté entraîne la suppression de la croissance somatique. Le castrat est moins lourd et moins long que le témoin, la longueur étant plus affectée que le poids. Lanson, Golden et Severinghaus [**54**] voient un phénomène inverse chez le Rat femelle : après enlèvement des ovaires, la longueur et le poids augmentent, traduisant une véritable croissance de l'organisme. Van Wagenen [**108**] confirme

sur le Rat mâle les résultats obtenus par RUBINSTEIN et ses collaborateurs. Les rats, castrés avant la puberté, n'ont ni le poids, ni la longueur des témoins. Cette différence, peu sensible pendant les 100 à 150 premiers jours d'âge du rat, s'accentue par la suite.

Le manque d'homogénéité assez déconcertant de ces résultats se retrouve également dans les travaux portant sur le métabolisme énergétique des castrats.

HEYMANS [**41**] observe que la castration du Coq diminue le métabolisme respiratoire dans la proportion de 20 à 30 p. 100 ; en même temps se développe une forte adiposité. Sur un chien mâle, BUGBEE et SIMOND [**22**] constatent que la castration a diminué le métabolisme énergétique de 45 p. 100 et que cet effet continue à s'observer 16 mois après l'opération. Malheureusement, une chienne normale qui sert de témoin, présente également, au bout du même temps, un abaissement du métabolisme de l'ordre de 40 p. 100. Cherchant quelle est la quantité de nourriture spontanément absorbée par des rats normaux ou castrés, observés à l'âge de 200 jours, SLONAKER [**95**] remarque que les animaux castrés avant la puberté, mâles ou femelles, absorbent en calories environ 45 p. 100 de nourriture de moins que les témoins. Plutôt qu'une diminution d'appétit, il semble qu'il faille accuser un abaissement du besoin énergétique. SANDBERG, PERLA et HOLLY [87] font la même remarque : les rats castrés mangent moins que les témoins.

Dans l'ensemble, on peut conclure de ces travaux que la castration entraîne un ralentissement du métabolisme pour les uns, ou qu'elle n'a aucune action pour les autres.

Mais KORENCHEVSKY [**49**], entreprenant la première étude sérieuse de l'influence de la castration sur le métabolisme azoté est amené à faire, tout d'abord, une constatation capitale au point de vue énergétique. Qu'il s'agisse de l'Homme ou des animaux de laboratoire (Chien, Lapin, Rat) on rencontre à l'intérieur de chaque espèce des individus qui — après ablation des gonades —, augmentent de poids ; d'autres, dont le poids ne change pas ; d'autres enfin qui maigrissent. On peut dire, en règle générale, que dans 40 p. 100 des cas la castration n'entraîne pas l'obésité : *il y a des castrats maigres comme il y a des castrats gras.*

Cette observation préliminaire explique, pour une part, l'incohérence des résultats trouvés par les divers auteurs qui se sont préoccupés des conséquences de la castration sur le métabolisme. Il est bien évident, en effet, que les castrats gras pourront avoir des réactions métaboliques différentes de celles des castrats maigres.

Expérimentant sur des chiens, mâles et femelles, Korenchevsky [49] constate que sur 11 chiens, 7 donnent des castrats gras (4 ♂ et 3 ♀), et 4 (4 ♀) donnent des castrats maigres dont le poids ne varie pas, avant et après l'opération. L'auteur poursuit son travail en étudiant plus spécialement l'influence de la castration sur la grandeur de la dépense azotée.

Chez les castrats gras, il observe une diminution de l'azote total urinaire excrété par rapport à la période normale, et cette diminution continue à s'observer deux mois après l'opération. Chez les castrats maigres on n'observe que peu de changement ou une diminution beaucoup moins prononcée. Dans le premier cas comme dans le second d'ailleurs, la diminution est beaucoup plus marquée lorsque l'animal est à jeun que lorsqu'il est normalement nourri. Tout ce que l'on constate, en somme, c'est qu'une diminution de la dépense énergétique, observée chez les castrats gras, va de pair avec une diminution de la dépense azotée globale. Il est impossible de savoir *s'il y a une action initiale de la castration sur la dépense azotée ou s'il ne s'agit pas simplement d'une action secondaire provoquée par la réaction du métabolisme énergétique*. Une vaste étude sur la castration du Rat, portant sur 36 animaux, mâles ou femelles, a été entreprise par Sandberg, Perla et Holly [87]. Les auteurs insistent vivement sur les différences observées suivant qu'il s'agit d'animaux castrés avant la puberté ou, au contraire, à l'âge adulte.

Les rats castrés à l'âge adulte ne présentent pas de gain de poids anormal et leur excrétion azotée urinaire montre une légère diminution ou reste inchangée (N rejeté = 30 p. 100 de N ingéré). Mais il n'en va pas de même lorsqu'il s'agit de rats castrés avant la puberté. Dans ce cas, on voit l'N total augmenter : de 13 p. 100 de N ingéré pendant la période témoin, l'N rejeté atteint jusqu'à 40 p. 100, 12 semaines après l'opération. Une fois ce maximum atteint, l'N rejeté diminue et 7 mois après la castration, sa valeur semble s'être stabilisée à un taux de 31 p. 100 de l'N ingéré — proportion tout à fait semblable à celle observée chez les animaux castrés après la puberté. L'augmentation du début est toujours supportée par l'N de l'urée. On ne remarque aucun changement dans l'excrétion de la créatinine, ni de la créatine, dans celle de l'NH_3, ni dans celle de l'acide urique. Sandberg, Perla et Holly en concluent que l'effet de l'enlèvement des gonades sur le métabolisme azoté (augmentation) est plus facile à voir durant la période de croissance de l'organisme. Plus tard, il se crée un équilibre, et à l'âge de 9 mois, les deux catégories de rats castrés (castration avant la puberté ou à l'âge

adulte) rejettent une même proportion d'N total par rapport à l'N ingéré. L'action de la castration sur le métabolisme azoté *serait donc fugitive et ne s'observerait que sur le jeune.*

2) Conséquences sur la répartition des divers déchets azotés urinaires.

On a signalé également des variations isolées dans l'excrétion des divers déchets qui représentent la dépense azotée totale et dans la teneur du sang en ces mêmes composés.

Excreta puriques. — Lovaglio [57] constate que la castration provoquerait une légère augmentation de l'acide urique du sang. Fujita [31] voit, en revanche, une diminution de l'acide urique et de l'allantoïne urinaires chez le Lapin après la castration. De même, Vedel, Puech et Lang [106] s'en réfèrent à Hippocrate qui avait déjà signalé que les eunuques sont peu sujets à la goutte, se rapprochant en cela des femmes.

Opérant sur une chienne adulte, Inaba [42] observe que pendant les premiers jours après la castration, l'azote total urinaire diminue, puis qu'il augmente graduellement jusqu'à devenir normal au bout de 3 mois. Les purines, comme aussi la créatinine, augmentent lentement après l'opération, tandis que les autres composés azotés suivent les variations de l'N total : diminution puis augmentation.

Corps créatiniques. — L'idée que le métabolisme des corps créatiniques, ou tout au moins celui de la créatine, est lié au développement sexuel et à l'état des glandes génitales, est couramment admise par les divers auteurs.

Nous ne jugeons pas utile d'esquisser ici une bibliographie de cette question qui a fait l'objet d'un mémoire séparé publié avec Terroine, Devrient, de la Bernardie et Chédru [101] où l'on trouvera toutes les références utiles. Rappelons simplement que nous concluions à une incohérence complète dans les résultats apportés : la castration entraînant pour les uns une hypercréatinurie, pour les autres, une chute de l'excrétion ou une absence de changement ; il en va exactement de même pour le rejet de la créatinine.

On doit donc considérer que les résultats acquis jusqu'à présent à propos de la répercussion de l'enlèvement des gonades sur le métabolisme azoté sont loin d'être concordants : action nulle ou action réelle, et pour cette dernière : tantôt positive, tantôt négative suivant les divers auteurs.

II. — Conséquences de la surcharge en hormones sexuelles sur le métabolisme azoté.

1) Hormone dite mâle.

a) *Conséquences sur la grandeur de la dépense azotée globale et ses éléments.* La surcharge en extraits testiculaires a donné des résultats assez contradictoires. D'après Terroine, une observation de Bogrow [15] signale une légère décroissance de l'urée excrétée chez un homme recevant des extraits testiculaires. C'est aussi une diminution du catabolisme azoté que notent Korenchevsky et Carr [51] après des injections sous-cutanées d'émulsion de testicules à des lapins. On assiste au contraire à une augmentation du catabolisme, note Korenchevsky [52] chez des castrats gras, suivie d'ailleurs bientôt d'une diminution. Rien ne se passe chez les castrats restés maigres.

L'emploi des hormones purifiées a permis d'obtenir certaines précisions portant soit sur le métabolisme global, soit surtout sur le métabolisme des corps créatiniques, toujours très étudié dans ses rapports avec les influences sexuelles.

Une augmentation de poids du corps, à la suite d'injections de propionate de testostérone, est signalée par Kenyon [45] sur l'homme eunuchoïde : augmentation de 1,5 kg. à 2 kg. en 10 jours, ou de 4,5 kg. à 8,5 kg. en 28 à 64 jours ; et par Kenyon, Knowlton, Sandiford, Koch et Lotwin [46], chez l'Homme normal, mais dans ce cas, l'augmentation est moindre. Ces auteurs concluent à une action anabolique et somatotrope des androgènes. Dans les mêmes circonstances, Coffman et Koch [25] voient aussi une augmentation de poids chez le Rat, d'ailleurs toujours plus marquée chez le castrat que chez le sujet normal.

Sous l'action des hormones sexuelles mâles, une chute de l'azote total urinaire excrété, portant sur l'urée, est enregistrée par Kenyon et ses collaborateurs chez l'Homme normal comme chez le sujet eunuchoïde soumis à un régime mixte. Même observation de Kochakian et Murlin [48] sur le Chien castré : chute de l'N total portant sur la fraction urée. Chez le Chien normal, en revanche, aucune action des androgènes sur l'excrétion azotée. L'étude a été faite avec l'hormone préparée à partir de l'urine et avec une hormone synthétique : l'androstènedione ; les résultats sont identiques et identiques encore avec la testostérone ou l'acétate de testostérone. Cette chute est d'ailleurs transitoire et suivie d'une hausse de l'excrétion azotée. On en a néanmoins conclu à une action favorisante énergique des androgènes sur la

rétention azotée. Le métabolisme énergétique ne présenterait aucune variation.

Un seul aperçu sur le chimisme sanguin : Farr et Alpert [29] voient augmenter les acides aminés du plasma du Chien sous l'action d'injections intraveineuses de propionate de testostérone ; cette augmentation ne s'accompagne d'aucun changement significatif de l'N de l'urée du sang.

b) ***Conséquences sur le métabolisme des corps créatiniques.*** — **Créatinine.** — Le désaccord le plus grand règne dans les résultats trouvés par les divers auteurs sur les variations de la créatinine à la suite d'injections d'androgènes. Les uns n'observent aucune action : ainsi Kenyon [45] chez l'Homme normal ou eunuchoïde, Kochakian et Murlin [48] chez le Chien. Williamson et Gullick [109] aboutissent à la même conclusion chez le Lapin où ils ne voient varier ni la créatinine de l'urine ni celle du sang. Les autres constatent que la créatinine urinaire diminue après injection d'extraits testiculaires ; ainsi, Schrire et Zwarenstein [92] chez le Lapin, l'animal castré réagissant plus fortement que l'animal normal, Pizzolato et Beard [80] chez le Rat, tout au moins au début, des fluctuations marquées s'enregistrant par la suite.

Admettant l'idée que la créatinine rejetée exprime la masse musculaire, Nathanson, Miller, Towne et Aub [66] trouvent un lien entre le métabolisme musculaire et les androgènes. Ces auteurs ont observé chez l'enfant une relation très étroite entre l'excrétion des androgènes dans l'urine et celle de la créatinine, en fonction de l'âge et du sexe. Il n'y a aucune différence dans l'excrétion de créatinine chez les enfants des deux sexes jusqu'à l'âge de 9 ans et demi. Mais à partir de ce moment les garçons rejettent plus de créatinine que les filles ; or, c'est à partir de cet âge également que les garçons ont un taux d'androgènes nettement plus élevé dans les urines. Cette augmentation de l'excrétion d'androgènes correspondrait à une augmentation de la formation de muscle, laquelle entraînerait à son tour une augmentation du rejet de créatinine. Une observation antérieure de Papanicolaou et Falk [74] avait déjà montré une différence sexuelle chez le Cobaye dans la taille et l'allure du muscle temporal ; cette différence serait liée au bon état des gonades ; bien plus, ces auteurs ont pu, par des injections de propionate de testostérone, provoquer une hypertrophie du muscle temporal ainsi que d'autres muscles du corps. S'appuyant sur cette constatation, Nathanson, Miller, Towne et Aub [66] pensent que

les androgènes auraient une influence sur la masse musculaire, si bien que tout accroissement d'androgènes déterminerait un accroissement de la masse musculaire et par là-même de l'excrétion de créatinine. Le développement musculaire plus grand du mammifère mâle aurait là son explication.

Créatine. Deux écoles s'opposent en ce qui concerne l'action des androgènes sur la créatinurie. D'une part, Beard et ses collaborateurs qui voient augmenter la créatinurie après des injections de propionate de testostérone ; de l'autre, tous les autres auteurs qui, au contraire, la voient diminuer.

D'après Pizzolato et Beard [80], le jeune Rat mâle, normal ou castré, recevant un régime à base de poudre de lait et de farine de blé, augmente son rejet de créatine urinaire sous l'influence d'injections de propionate de testostérone (Perandrone Ciba). En même temps, la créatine du muscle augmente ; ces phénomènes sont toujours plus marqués chez le castrat que chez le sujet normal.

Seghini [93], selon qui le Lapin castré augmente considérablement son rejet de créatine dans les dix premiers jours qui suivent l'opération — cette hypercréatinurie cesse d'ailleurs au bout d'un mois —, constate qu'on peut faire disparaître l'hypercréatinurie des premiers jours par des injections d'extraits testiculaires. Si l'on continue le traitement, la créatinurie reprend.

Pour Williamson et Gullick [109] le Lapin mâle, nourri avec un régime riche en protéines, diminue sa créatine urinaire sous l'action du propionate de testostérone en injections sous-cutanées, en même temps que la créatine du muscle augmente, celle du sang restant inchangée. Kenyon, Knowlton, Sandiford, Koch et Lotwin [46] signalent une chute de l'excrétion de créatine sous l'action des androgènes, chez l'Homme normal comme chez l'eunuchoïde, le phénomène étant toujours plus accentué chez ce dernier. Nitzescu et Gontzea [69] suppriment la créatinurie d'hommes atteints d'affections endocrines par l'hormone testiculaire : Erugon Bayer.

Non seulement l'hormone dite mâle peut diminuer et supprimer la créatinurie physiologique ou pathologique, mais elle semble capable aussi de diminuer ou supprimer les hypercréatinuries expérimentales dues, soit à une alimentation riche en créatine, ou à une surcharge de créatine en nature, soit à des facteurs connus comme susceptibles de déclencher de l'hypercréatinurie, telle la thyroxine.

D'après Kun et Peczenik [53] des rats mâles castrés après la puberté, nourris au lait, excrètent 7 jours après l'opération toute

la créatine absorbée par la nourriture, à un état inchangé. Mais cette créatinurie disparaît après injection d'hormone mâle (Proviron Schering-Kahlbaum).

Des hommes avec une insuffisance génitale, anatomique ou fonctionnelle, entraînant une créatinurie spontanée, qui reçoivent en outre des injections intraveineuses de créatine, rejettent ainsi de grosses quantités de créatine par l'urine. Mais d'après Bühler [23] et d'après Schittenhelm et Bühler [90], ils voient disparaître cette hypercréatinurie sous l'action du Proviron. Bien plus, Paschkis et Schwoner [76] diminuent considérablement la créatinurie de surcharge chez de vieilles femmes déjà spontanément créatinuriques, par injection d'hormone mâle (Androstin Ciba et Androstérone synthétique). L'action inhibitrice de l'hormone mâle sur la créatinurie n'est donc pas liée au sexe du sujet sur lequel on opère.

Enfin, l'hypercréatinurie provoquée par la thyroxine chez le Singe, peut, selon Jailer [43], être diminuée et même abolie par administration de propionate de testostérone. Là encore l'effet serait semblable quel que soit le sexe de l'animal.

On comprend mieux, à la lumière de ces faits le métabolisme créatinique du sujet mâle normal. Le jeune garçon est spontanément créatinurique pendant son enfance jusqu'au moment de la puberté où l'entrée en jeu de l'hormone sexuelle mâle inhibe cette créatinurie physiologique et la supprime. De plus, l'adulte sain, normal, sait démolir la créatine exogène dont on le surcharge, tandis que le vieillard ou le malade la rejettent telle quelle ; c'est ce qu'observe Remen [82] qui injecte 500 mg. de créatine par voie intraveineuse à des hommes adultes normaux et à des vieillards de 70 à 90 ans : les premiers ne rejettent pas plus de créatine après l'injection qu'avant, tandis que les autres, incapables de la transformer voient augmenter le taux de leur créatine urinaire.

Tout concourt donc à l'heure actuelle à faire admettre *une influence régulatrice inhibitrice de la glande sexuelle mâle sur le métabolisme des corps créatiniques.*

2) Hormones dites femelles.

Une très grande incohérence règne dans les résultats portant sur l'administration de tablettes ovariennes totales. Nous n'y reviendrons pas ici, la bibliographie complète s'en trouvant dans le livre de Terroine.

Notons toutefois que l'essentiel du problème a été vu à partir

du moment où l'on a séparé le corps jaune du reste de l'ovaire ; ce qui a été fait déjà dans de très anciennes observations.

Belov [10] avait vu, dès 1911, que des extraits d'ovaire excluant le corps jaune augmentent le métabolisme azoté et le métabolisme énergétique, tandis que des extraits de corps jaune diminuent l'un et l'autre. Sack [85] constate également que des extraits de corps jaune de Bœuf en injections sous-cutanées au Rat, ne provoquent aucun changement sur le métabolisme azoté du mâle, mais diminuent celui des femelles. L'émulsion de corps jaune diminue le métabolisme azoté du Chien, d'après Korenchevsky [50] tandis que celle du reste de l'ovaire l'augmente. Orita [71] signale aussi que des extraits de corps jaune font diminuer le rejet de N total et augmentent le bilan azoté chez la Chienne normale recevant une nourriture habituelle, tandis que des extraits d'ovaire excluant le corps jaune font augmenter le rejet de N total et diminuer le bilan.

La connaissance plus approfondie des hormones ovariennes ne devait guère permettre de dépasser le stade initial atteint par ces premières constatations.

Oestrone.

a) ***Métabolisme protéique global.*** — De la folliculine (Menformon) injectée à des chiennes placées à l'équilibre azoté ne modifie pas, d'après Buadze [21], le rejet de l'N total, pas plus d'ailleurs que celui des corps puriques. Selon Thorn et Engel [104] des injections d'oestrone et d'oestradiol seraient suivies chez le Chien mâle normal d'une diminution de l'excrétion rénale de l'N total. Le dipropionate d'oestradiol provoque, d'après Korenchevsky, Hall et Ross [52], une diminution accusée du poids du corps et une diminution de la quantité de graisse mise en réserve chez le Rat mâle castré. Peut-être ne s'agit-il là que d'une action dépressive sur l'appétit de l'animal, laquelle est signalée par Hall et Korenchevsky [38]. D'après Sherwood, Savage et Hall [94], l'hormone folliculaire provoquerait, aussi bien sur le Rat que sur le Lapin, une chute de 13 à 42 p. 100 du métabolisme basal. Elle serait même capable de s'opposer, au moins temporairement, à l'action de la thyroxine sur le métabolisme de base, cette action nécessitant une thyroïde intacte pour s'exercer. On sait aussi, d'après Palmer et Deviller [73], que chez la femme l'injection d'oestrogènes provoque un abaissement de la température. On comprendrait donc mal, si ce n'est par une action secondaire sur l'appétit de l'animal, cet amaigrissement qui va de pair avec une diminution des combustions.

b) ***Métabolisme des corps créatiniques.*** — Une fois de plus, en ce qui concerne le métabolisme des corps créatiniques qui vient toujours au premier plan lorsqu'il s'agit de ces actions hormonales, la contradiction est de règle.

Créatinine. — D'après Schrire et Zwarenstein [92], l'injection d'une solution saline d'ovaire fait baisser le rejet de créatinine, toujours augmenté au bout de plusieurs mois chez la Lapine ovariectomisée. Sur l'animal normal, cette chute s'observe aussi, mais bien moindre. C'est également une diminution de la créatinine urinaire qu'enregistrent Pizzolato et Beard [80] chez le Rat à la suite d'injections de Theelin. Mais Abderhalden et Buadze [1] voient au contraire augmenter la créatinine urinaire totale à la suite d'une injection de Menformon, chez la Chienne soumise à un régime protéique.

Créatine. — Les résultats sont encore plus incohérents si c'est possible, en ce qui concerne la créatinurie. Sans doute, est-ce dû au fait que chez la femelle cette excrétion est cyclique : le rejet de créatine étant fort important pendant l'oestrus et le metoestrus, alors qu'il disparaît presque totalement pendant le dioestrus.

Certains auteurs admettent néanmoins que *l'hormone femelle est sans action sur la créatinurie.* Theiss [103] ne pense pas qu'il faille voir un rapport entre les fonctions hormonales des glandes sexuelles et la créatinurie spontanée : chez une femme castrée dans l'âge mûr il fait reparaître un cycle oestral complet, mais ne voit aucun effet spécial sur l'excrétion de créatine lorsque du Progynon est injecté à dose physiologique.

Dans 3 cas sur 5, Paleari [72] n'observe aucune action de l'hormone folliculaire sur la créatinurie spontanée de sujets atteints de dystrophie musculaire. Dans les 2 cas où l'on observe un changement, une fois on assiste à une augmentation du rejet de créatine, une autre fois, au contraire, on voit la créatinurie diminuer.

D'autres auteurs, comme Schittenhelm et Bühler [90], Bühler [23 ; 24], observent *une diminution de la créatinurie* spontanée et de la créatinurie de surcharge de vieillards, hommes ou femmes, le jour où ils leur injectent du Progynon, bien que ce ne soit pas aussi net, disent-ils, que l'inhibition de la créatinurie par le Proviron. Paschkis et Schwoner [76] pensent également qu'à titre d'hormone sexuelle, la folliculine est, tout comme l'hormone mâle, capable d'empêcher la créatinurie physiologique des vieilles femmes. S'inspirant de la même idée, Beumer [12] essaie de supprimer la créatinurie physiologique d'un enfant par du Progynon, mais sans résultat.

En revanche, certains chercheurs comme Kun et Peczenik [53] constatent au contraire qu'on peut *faire apparaître la créatinurie,* chez des rates castrées après la puberté qui ne rejettent pas de créatine, *en leur injectant du Progynon.* L'hormone folliculaire administrée à des mâles castrés provoquerait également une augmentation de la créatinurie. Ainsi, à l'inverse de l'hormone mâle, l'hormone femelle ferait apparaître la créatinurie. C'est également la conclusion de Pizzolato et Beard [80] injectant de la Theelin à la Rate, de Buadze [21] injectant du Menformon à des chiennes et de Mühlbock et Kaufmann [65] injectant du Progynon à une malade ovarienne à forte créatinurie spontanée ; celle-ci se trouve encore accentuée sous l'action de l'hormone folliculaire.

Progestérone.

A part les essais déjà cités faits avec des extraits grossiers de corps jaune et montrant une action favorable de cette partie de l'ovaire sur la rétention azotée, peu de résultats ont été apportés avec l'hormone isolée. Guercio et Arnone [37] ne voient que des changements faibles et irréguliers dans l'excrétion de créatine du Lapin, à la suite d'injections d'hormone du corps jaune.

Link Oven et Beard [56] essaient la Progestine commerciale sur la rate normale ou castrée et observent une légère augmentation de la créatinurie accompagnant une augmentation initiale du rejet de la créatinine, bientôt suivie d'une diminution ; le phénomène est toujours plus accentué chez le castrat que chez le sujet normal. Avec la progestérone cristallisée, ils observent une forte augmentation de la créatinurie, surtout chez le castrat. A l'inverse des autres hormones sexuelles, ces corps ne changeraient pas la concentration en créatine du muscle.

3) Hormone gonadotrope.

Les renseignements sont peu nombreux également pour ce qui est de l'hormone gonadotrope extraite de l'urine ou du sérum et considérée en général comme étant d'origine préhypophysaire. Ils se rapportent surtout au métabolisme des corps créatiniques.

Morioka [62] injecte du Prolan (provenant de l'urine de femelle gestante) à des rats mâles, normaux ou castrés. Malgré une augmentation de l'N excrété qui s'observe au début, on a un bilan azoté positif. Par la suite, surtout chez les animaux normaux, il y a une chute de l'excrétion de l'N total urinaire et de l'N de la créatinine et de la créatine.

Sur 2 lapins recevant des injections de Prolan Bayer, Guercio et Arnone [37] voient augmenter fortement la créatine du sang et de l'urine, tandis que la créatinine du sang n'augmente que faiblement.

Schrire et Zwarenstein [92] pour qui la créatinine urinaire augmente après la castration chez le Lapin mâle ou femelle, affirment que l'injection d'extrait gonadotrope la ramène à ce qu'elle était avant l'opération ; ce même extrait, injecté à l'animal normal, augmente l'excrétion de créatinine.

Selon Schittenhelm et Bühler [90] l'injection de Prolan a pu, dans 1 cas sur 2, faire cesser la créatinurie spontanée d'hommes présentant une insuffisance génitale. Bühler [23 ; 24] a également fait disparaître la créatine de l'urine d'un chien normal par injection de Prolan, mais ce résultat ne s'observe pas à coup sûr. Dans le cas du Lapin, la créatine ne bouge pas, tandis que la créatinine diminue. Sur le mâle castré on voit au contraire une augmentation de la créatine et de la créatinine, mais rien ne se passerait chez la femelle castrée, après injection d'extrait gonadotrope.

Opérant sur des hommes atteints d'affections endocrines et spontanément créatinuriques, tenus à un régime constant sans viande et recevant des injections intramusculaires de Prolan Bayer, Nitzescu et Gontzea [69] constatent un abaissement, parfois même la disparition de la créatinurie ; la créatinine diminue aussi, mais beaucoup moins. En même temps, il y a une augmentation considérable de la tolérance à la créatine exogène, puisque l'effet de cette créatine, administrée en même temps que l'hormone, est annihilé. Si l'on injecte en même temps que le Prolan, de l'hormone mâle (Erugon Bayer), il y a un renforcement de cette action et la créatinurie est totalement supprimée.

⁂

L'examen de ces diverses expériences concernant la surcharge en hormones sexuelles montre qu'il est difficile à l'heure actuelle de se faire une idée des conséquences de cette surcharge sur le métabolisme azoté.

La conclusion essentielle qui s'en dégage c'est que les divers auteurs ne sont pas d'accord pour savoir s'il y a sur le métabolisme une action commune des hormones sexuelles ou une action individuelle, spécifique du sexe de chaque hormone.

1) Parmi ceux qui admettent *une action commune des hormones sexuelles* — les uns, comme Beard et ses collaborateurs,

affirment que *toutes les hormones sexuelles augmentent la créatinurie*, tout en provoquant en même temps une diminution du rejet de la créatinine et une augmentation de la teneur du muscle en créatine. C'est pour cet auteur l'occasion d'affirmer que le métabolisme des corps créatiniques n'est pas régi par les hormones sexuelles mais est lié au métabolisme de l'eau. La créatinurie du Rat normal ou castré, après injection d'hormones sexuelles, serait due à une rétention de sodium qui provoque une rétention d'eau dans le corps ; cette créatinurie serait identique à celle qu'on obtient avec une injection saline seule. Thorn et Harrop [105] ont montré en effet que les hormones sexuelles ont toutes un effet de rétention d'eau et de sels, celui de l'oestradiol l'emportant sur celui de la progestérone, elle-même plus active que la testostérone. Cette rétention favoriserait, suivant une doctrine chère à Beard, la transformation de la créatinine en créatine, l'excès de cette dernière étant alors rejeté dans l'urine. De cette façon, il n'y aurait aucune différence dans les effets des diverses hormones sexuelles sur le métabolisme créatinique.

— D'autres ont pensé, après les premières observations de l'inhibition de la créatinurie par la testostérone, que *les hormones sexuelles, en général, avaient un effet inhibiteur sur la créatinurie.*

2) Mais les recherches les plus récentes montrent qu'*il faut distinguer les effets de l'hormone mâle et ceux de l'hormone femelle*, car tandis que la *testostérone inhibe la créatinurie*, il semble bien plutôt que la *folliculine favorise cette excrétion.* Il y a lieu également de séparer les deux hormones ovariennes dont l'action paraît être inverse.

Aussi, tous les auteurs en viennent-ils à la nécessité de séparer les effets des diverses hormones sur le métabolisme : l'oestradiol provoque une diminution prononcée du poids du corps, qui ne s'observe pas avec la testostérone, laquelle aurait au contraire un effet favorisant. L'inhibition de la créatinurie par la testostérone provoquerait un emmagasinement de la créatine dans le muscle comme le montre l'observation de Papanicolaou et Falk [74] sur le muscle temporal du Cobaye, mais ce résultat ne se produit pas avec la progestérone ou avec un oestrogène. Ces effets, propres à l'hormone en question sont indépendants du sexe de l'animal sur lequel ils s'exercent. Cela n'a rien d'étonnant lorsqu'on sait que l'oestrone et la testostérone sont toutes deux ambosexuelles et exercent une action comparable sur l'organisme mâle et l'organisme femelle, la seule différence portant sur les quan-

tités nécessaires dans un cas ou dans l'autre. A côté de cela, l'unique hormone réellement spécifique d'un sexe : la progestérone, seule hormone vraiment femelle, semble bien n'exercer son action que sur l'organisme femelle puisque, si l'on en croit Sack [85], l'extrait de corps jaune qui favorise la rétention azotée chez la femelle, ne le ferait pas chez le mâle.

CHAPITRE II.

L'HYPOPHYSE.

I. — Conséquences de l'hypophysectomie sur le métabolisme azoté.

Ashner [3] qui expose les résultats les plus anciens sur les conséquences générales de l'hypophysectomie observe, dès 1912, que le Chien adulte à qui on a extirpé l'hypophyse, présente au 3e et 4e jour de jeûne, une chute d'un tiers de l'excrétion de N total.

Une étude systématique des conséquences de l'hypophysectomie a été reprise par Brahier et ses collaborateurs qui ont mis en évidence les points suivants :

1°) Le Chien hypophyséoprive, à jeûn, a toujours une élimination azotée plus faible que celle des témoins (Brahier [16]).

2°) Après un repas de viande, l'excrétion azotée du Chien hypophyséoprive se prolonge au-delà du temps normal (Brahier [18]).

3°) Placé pendant 4 jours à un régime n'apportant pratiquement pas d'azote, ce même animal élimine 42 p. 100 d'azote de moins que les témoins (Brahier [17]). De même, les animaux hypophyséoprives arrivent à l'équilibre azoté, au cours d'un régime protéique, avec 30 p. 100 d'azote de moins que les témoins.

4°) Le Crapaud privé d'hypophyse présente lui aussi, au bout de 15 à 30 jours, une excrétion azotée inférieure de 30 p. 100 à celle des témoins ; mais une implantation de lobe antérieur ramène son excrétion azotée au niveau normal (Brahier [19]).

5°) Chez des rats hypophyséoprives, opérés depuis 50 à 70 jours, placés au métabolisme endogène (régime protéique suivi de 6 jours de régime sans azote), l'excrétion urinaire de N total est nettement moindre que chez les témoins (20,5 mg./100 g./24 h. contre 28,3 mg.). On enregistre ainsi une diminution de 28 p. 100 du métabolisme azoté à la suite de l'hypophysectomie.

En même temps, le rejet de créatinine baisse également de 30 p. 100. Cette chute qui est masquée lors d'une alimentation protéique, ressort au contraire lorsque l'animal est soumis à l'inanition protéique (Braier et Morea [20]).

Les travaux de Braier aboutissent donc à un résultat cohérent : chez l'animal placé au métabolisme azoté endogène et ayant subi depuis quelque temps déjà l'ablation de l'hypophyse, on observe une baisse de l'excrétion azotée totale de l'ordre de 30 p. 100. Le phénomène paraît constant et semble tout à fait logique puisque l'hypophysectomie entraîne également un abaissement important du métabolisme énergétique. On pouvait toutefois se demander si une période de régime sans azote d'une durée de 6 jours a un sens lorsqu'il s'agit d'atteindre la dépense endogène de base et on aurait souhaité voir l'expérience se prolonger, sachant qu'il faut au moins 6 jours avant qu'un rat atteigne la période d'état de l'inanition protéique.

En effet, les observations ultérieures ne devaient pas confirmer ces résultats. Perla et Sandberg [79] étudient 20 rats, mâles et femelles, âgés de 2 mois et demi, ayant subi l'hypophysectomie complète et recevant une alimentation azotée. Les animaux sont mis en expérience 9 semaines avant, et 12 semaines après l'opération. Trois semaines après l'hypophysectomie on constate une augmentation de l'N total urinaire : il est passé de 21 p. 100 de l'N ingéré à 54 p. 100. Au bout de 9 semaines, il est encore de 42 p. 100. On note, en outre, une hypercréatinurie passagère chez le mâle, pendant les 3 semaines qui suivent l'opération ; il n'y a aucune modification chez la femelle. Ces modifications sont moins prononcées si au lieu de pratiquer l'hypophysectomie totale, on extirpe seulement le lobe postérieur plus une partie du lobe antérieur. Les auteurs pensent que l'hormone de croissance sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse — et dont se trouvent démunis les animaux hypophysectomisés — serait un stimulant de l'anabolisme protéique et que son absence entraînerait une augmentation de la perte azotée. Perla et Sandberg ne placent pas leurs sujets au niveau de la dépense azotée endogène, ils se bornent à calculer l'N excrété en p. 100 de l'N ingéré.

Ashworth et Cowgill [5] ont repris sur le Rat une étude de ce genre portant sur 19 animaux de 100 g. environ, examinés 3 semaines au moins après l'opération. Ils s'attachent spécialement à comparer les effets de l'hypophysectomie sur le métabolisme énergétique et sur le métabolisme azoté. Au point de vue énergétique, le résultat est très net : après l'opération, la production de chaleur de base n'atteint plus que 57 p. 100 de sa

valeur normale. Au point de vue azoté, l'animal est soumis d'abord pendant 13 jours à un régime pauvre en azote, puis pendant 5 jours à un régime sans azote, au cours duquel l'excrétion azotée totale est de 19,7 mg. par 100 g. ; mais à ce moment, l'animal ayant perdu l'appétit, on ne peut poursuivre l'expérience et on lui redonne la nourriture-type. Si l'on considère que la moyenne des rats normaux, d'après Ashworth et Cowgill [5] rejette 23 mg. d'N total par 100 g., on peut dire que l'on enregistre chez les opérés, pendant cette courte période, une légère diminution de l'excrétion azotée, de l'ordre de 13 p. 100 ; mais cette variation est peu de chose et de l'ordre des différences courantes. Ashworth et Cowgill en concluent que si l'hypophyse a une profonde influence sur le métabolisme énergétique, elle n'en a pratiquement aucune sur le métabolisme azoté, en particulier sur le métabolisme azoté endogène.

Les conséquences de l'hypophysectomie sur le métabolisme azoté *restent donc encore à démêler* puisque les résultats apportés jusqu'à présent sont contradictoires et qu'on ne peut plus reconnaître comme probable la chute de l'excrétion azotée urinaire observée par Braier. Peut-être pourrait-on espérer plus de précision d'expériences d'ablations partielles, portant uniquement sur l'un ou l'autre des lobes.

II. — Conséquences de la surcharge en extraits hypophysaires sur le métabolisme azoté.

Dans ce domaine les expériences sont très nombreuses et ont été faites dans les directions les plus désordonnées.

Tout d'abord on a recherché l'action possible d'extraits hypophysaires globaux, tantôt sur le bilan azoté, tantôt sur l'excrétion azotée totale ou sur l'excrétion de certains de ses représentants.

1) Action d'extraits hypophysaires globaux.

Des chiens à l'équilibre azoté recevant de l'hypophyse entière séchée, augmentent leur N total et leur N de l'urée, d'après Johnston [44], en même temps que leur poids diminue. Von Moraczewski [61] donne des tablettes d'hypophyse à des acromégaux soumis à un régime normal avec lait, œufs, viande. Le bilan azoté, jusque-là positif, devient négatif. L'augmentation de l'excrétion azotée porte essentiellement sur l'azote de l'urée. Mais sur des acromégaux et des vieillards recevant des tablettes d'hypophyse, Schiff [88] n'observe que des fluctuations inco-

hérentes dans l'excrétion azotée ; celle d'un jeune homme en bonne santé n'est aucunement modifiée par ce traitement.

D'après Grabfield et Prentiss [35] lorsqu'on administre *per os* à des hommes normaux soumis à un régime normal constant en protéines, de l'extrait d'hypophyse entière séchée, on ne remarque aucun effet sur l'excrétion azotée urinaire, ni sur la répartition des éléments azotés de l'urine, pas plus que sur la répartition des composés azotés du sang.

Hammett, Patten et Suitsu [39] font ingérer à 6 hommes pendant 3 semaines des tablettes de pituitaire séchée. Le seul changement appréciable observé sur l'N total et sur les représentants de l'N non protéique du sang, c'est l'augmentation de l'acide urique qui se produit dans 4 cas sur 6. Les auteurs attribuent cette augmentation à une diminution de la perméabilité du rein plutôt qu'à une stimulation du métabolisme purique. Ils constatent, en effet, après Addis, Barnett et Shevsky [2] que l'injection de substance hypophysaire est suivie d'une dépression marquée de l'activité du rein telle qu'on peut la suivre sur l'urée rejetée.

Bühler [24] administrant de l'hypophysine au Chien castré nourri sans viande, ne voit aucune modification du rejet de créatinine et rien qu'une faible diminution de l'excrétion de créatine. Schittenhelm et Bühler [90] constatent que l'hypophysine ne peut faire disparaître la créatinurie spontanée de malades endocriniens.

A mesure que les connaissances sur la physiologie de l'hypophyse se sont étendues, on a cherché à séparer les actions possibles de chacun des principaux lobes.

2) Action d'extraits post-hypophysaires.

Falta [27] constate une amélioration du *bilan azoté* chez des chiens soumis à un régime permettant l'équilibre, sous l'action de la Pituitrin Parke-Davis.

Les *acides aminés du plasma*, chez le Chien, augmentent, d'après Farr et Alpert [29], après une injection intraveineuse de Pitressine, sans qu'il y ait de changement significatif de l'urée du sang.

Grabfield et Prentiss [35] ne voient aucune modification dans la *répartition des composés azotés de l'urine et du sang*, après ingestion d'extrait sec de lobe postérieur par des hommes normaux ayant un régime constant en protéines.

Le Chien recevant une nourriture azotée mais sans purines, en

même temps que des injections d'extrait post-hypophysaire (Pituitrin Parke-Davis ou Pituglandol Hoffmann-La Roche) manifeste, d'après Fleischmann et Salecker [30], une légère augmentation du *rejet d'allantoïne* pour la première dose. Si l'on double celle-ci, il y a une forte augmentation de l'allantoïne, mais l'N total ne bouge pas ; cette augmentation est d'ailleurs suivie, les jours après, d'une diminution. Si en même temps que l'hormone on donne de l'acide nucléinique, il y a une diminution de l'allantoïne rejetée par rapport à la normale, comme si l'excrétion de ce corps était retardée.

Falta et Priestley [28] avaient déjà constaté que l'excrétion d'acide urique augmente sous l'action d'un extrait posthypophysaire, en même temps que l'N de l'allantoïne diminue. On pourrait penser à une simple action sur la diurèse, grâce à laquelle plus d'acide urique se trouve soustrait à l'oxydation en allantoïne. On sait en effet que le lobe postérieur contient un principe très actif sur la diurèse ; la filtration du rein est inhibée sous l'action de ce principe, ce qui se voit par l'étude des rapports urée du sang et urée de l'urine, et créatinine du sang et de l'urine. Après injection sous-cutanée de Pituitrin Parke-Davis à un lapin, Addis, Barnett et Shevsky [2] constatent que l'excrétion d'urée diminue alors qu'il y a pourtant une augmentation de la concentration en urée du sang. Mais le fait que cette action sur les excreta puriques s'exerce par l'intermédiaire d'une action sur la diurèse reste douteux ; une étude de Terroine (Th.) [102] sur les diurétiques et le métabolisme azoté n'a pas permis de montrer une variation systématique du catabolisme purique sous l'influence des diurétiques, et le coefficient d'oxydation purique, en particulier, ne subit aucun changement.

Le retentissement des extraits de lobe postérieur sur *le métabolisme des corps créatiniques* a fait aussi l'objet de quelques recherches.

Schittenhelm et Bühler [89] dans un cas d'insuffisance génitale chez l'Homme, voient une chute de la créatinurie spontanée après administration d'extrait de lobe postérieur ; la créatine reparaît plus abondante sitôt qu'on cesse les injections. D'après Bühler [24] l'extrait de lobe postérieur : Orasthin, administré en quantité suffisante, ferait disparaître la créatinurie aussi bien chez le Chien, normal ou castré, que chez le Lapin, normal ou castré, mais serait sans action chez le Singe.

Buadze [21] ne remarque aucune action de la Physhormon, sur une chienne recevant une nourriture exempte de créatine.

C'est à un résultat inverse qu'arrivent Beard et Pizzolato [9].

Ils injectent au Rat de la Pitressine ou de la Pitocine et voient une augmentation de la créatinurie avec rétention de créatinine. D'après eux, le lobe postérieur stimulerait la créatinurie tout en provoquant une augmentation de 10 à 17 p. 100 de la créatine du muscle.

3) Action d'extraits pré-hypophysaires globaux.

Cette action a été étudiée sous bien des aspects hétérogènes : bilan azoté, grandeur de la dépense azotée, répartition de certains composés azotés comme la créatine, composition du sang et des tissus, etc...

Des hommes normaux, soumis à un régime constant en protéines et ingérant du lobe antérieur séché ne montrent, d'après Grabfield et Prentiss [35], aucune modification dans *la répartition azotée* des composants de l'urine ni dans celle de l'N non protéique du sang. C'est la même constatation que fait Buadze [21] sur une chienne normalement nourrie, recevant des injections de Prähormonin.

Gaebler [32] a étudié l'action de la surcharge rapide (1 ou 2 jours) en extrait alcalin d'hypophyse antérieure de Bœuf sur l'équilibre azoté et la répartition azotée urinaire de 3 chiennes adultes, à un régime normal en protéines. Après injection de l'extrait, il y a une chute marquée de l'N total urinaire (de 9,1 g./ à 4,73 g. en moyenne) ; en même temps, on observe une chute de l'N non protéique du sang, ce qui prouve qu'il n'y a pas eu action rénale. L'auteur pense que cette chute d'azote est bien due à une mise en réserve d'N par les tissus, sans doute momentanée, puisque l'N total commence à augmenter à partir de la deuxième semaine qui suit l'injection. La diminution de l'N total est supportée par l'urée qui baisse également ; mais les jours qui suivent l'injection, il y a une augmentation de l'N de NH_3, qui, d'après Gaebler, serait due au fait que les extraits injectés sont alcalins. Aucun changement ne s'observe sur la créatinine. Le poids augmente considérablement le jour qui suit l'injection, mais ce gain est reperdu par la suite ; on note aussi une forte augmentation de l'absorption d'eau et du volume urinaire. Le bénéfice obtenu sur l'excrétion azotée serait d'autant plus marqué que le régime serait plus riche en azote. L'auteur conclut à une mise en réserve d'azote par les tissus — rétention momentanée — plutôt qu'à l'édification de structures permanentes.

Mirsky [60] a cherché à expliquer le mécanisme de la chute de l'N total observée au moment des injections d'extrait d'hy-

pophyse antérieure. Il pense qu'il s'agit bien d'une rétention azotée et d'une synthèse de protéines plutôt que d'une diminution du catabolisme protéique, et il l'explique par une action indirecte du pancréas, les extraits ante-hypophysaires possédant, en effet, une action pancréatotrope. Il étudie la concentration en N non protéique du sang, chez le Chien à jeun depuis 96 heures, recevant des injections d'extrait alcalin d'hypophyse antérieure de Bœuf. Sur le Chien normal, on provoque ainsi une légère diminution de l'N non protéique du sang (de l'ordre de 18 p. 100), donc une augmentation de la rétention azotée des tissus. Sur un animal dépancréaté, la démolition des protéines est au contraire accélérée : il y a augmentation de 60 p. 100 de l'N non protéique du sang et l'extrait d'hypophyse antérieure ne fait que renforcer cette action. Mirsky en conclut que le pancréas serait un facteur préventif de la démolition des protéines et pourrait jouer un rôle dans leur synthèse, l'extrait d'hypophyse antérieure agissant peut-être en stimulant la formation d'insuline.

Harrison et Long [40] envisagent, eux, l'action des extraits ante-hypophysaires sur *le catabolisme protéique endogène* d'inanition de rats normaux, à jeun depuis 72 heures. Lorsqu'ils utilisent des extraits alcalins, ils ne voient aucun effet sur le métabolisme azoté, bien qu'il y ait une activité cétogène marquée. En revanche, des extraits salins d'hypophyse antérieure provoquent une réduction de l'excrétion d'N urinaire accompagnant une cétonurie et une hypoglycémie marquées. On a recherché aussi la nature de l'augmentation de poids observée lors du traitement par l'extrait ante-hypophysaire. On pouvait penser, en effet, à une rétention d'eau ; mais Bierring et Nielsen [13] font remarquer que si le poids retombe après les injections, il ne retombe jamais à ce qu'il serait chez le témoin. Ces auteurs ont étudié la composition des tissus de rats normaux et de rats traités ; il y a bien une augmentation de l'eau du corps, mais en même temps aussi une augmentation de la proportion des protéines dans les matières sèches, aux dépens des cendres et des graisses. Ce n'est pas ce qu'observent Neufeld, Scoggan et Stewart [67] recherchant la teneur en N, eau, glycogène, graisse du corps de la Souris ayant reçu des injections sous-cutanées d'extrait de lobe antérieur frais de Bœuf : l'N total du corps ne semble pas changé ; les auteurs concluent à une simple rétention d'eau.

Néanmoins, Paschkis et Schwoner [77] pensent qu'il existerait dans l'extrait de lobe antérieur *une hormone favorisant la mise en réserve d'albumine*. Ils mettent en évidence l'existence d'un mécanisme régulateur du métabolisme azoté lequel aurait sa source dans une production du lobe antérieur :

Si l'on donne à un homme sain un repas d'épreuve constitué par 50 g. de gélatine, suivi 2 à 3 heures plus tard d'une nouvelle administration de gélatine, on constate que la seconde fois, la teneur en N aminé du sang n'augmente plus au-delà de la première augmentation consécutive au premier repas. Si le sujet est un malade hypophysaire, cette particularité ne s'observe pas et l'N aminé du sang augmente la deuxième fois comme la première.

D'autre part, un sujet sain à l'inanition, qui absorbe *per os* 25 g. de glycocolle, voit l'N aminé de son sang passer au bout de 2 heures de 8,3 mg. p. 100 à 13 mg. p. 100. Si cette absorption a lieu après un traitement de 4 jours avec du Präphyson, l'N aminé du sang n'augmente que de 8 mg. p. 100 à 11 mg. p. 100. Les auteurs pensent qu'il y a là une mise en réserve de protéines favorisée par une hormone du lobe antérieur active sur l'anabolisme protéique. Ils pensent même [78] avoir mis en évidence l'excrétion de cette hormone dans l'urine d'un homme normal soumis pendant 3 jours à un régime protéique après une période de 3 jours d'inanition protéique. L'injection de cette urine concentrée à des rats, produit une chute de l'N urée et de l'N aminé du sang, tout comme le ferait l'injection d'extrait de lobe antérieur. Ce serait la nourriture protéique qui stimulerait la production de cette hormone. Tout comme la nourriture hydrocarbonée serait le stimulus adéquat pour l'excrétion de l'insuline, la nourriture protéique serait le stimulus adéquat pour la production d'une hormone capable d'anaboliser les protéines. Mais les conclusions de Paschkis et Schwoner semblent quelque peu aventureuses pour le nombre d'expériences réalisées.

Quelques essais ont été faits sur l'action de l'extrait de lobe antérieur sur le *métabolisme des corps créatiniques*. Pour Schrire et Zwarenstein [92] l'extrait de lobe antérieur provoque une augmentation du rejet de créatinine du Lapin. Bühler [24] prétend que la Prähormon n'a aucune influence sur le métabolisme créatinique du Chien ; Schittenhelm et Bühler [90] essaient de faire disparaître par la Prähormon la créatinurie spontanée de malades endocriniens sans jamais y réussir. Buadze [21] observe une légère tendance à la hausse de la créatinurie après des injections de Prähormonin chez une chienne recevant une nourriture sans créatine. Guercio et Arnone [37] voient doubler le rejet de créatinine chez 2 lapins recevant des injections d'Antephysin. D'après Pizzolato et Beard [80] l'extrait global préhypophysaire provoque une forte augmentation de la créatinurie chez le Rat, d'ailleurs plus marquée chez le Rat castré que chez le Rat normal.

Certaines de ces premières expériences faites avec l'extrait global de lobe antérieur, ont été reprises par la suite en utilisant quelques-unes des hormones isolées à partir de cet extrait ; le plus grand nombre l'a été, en particulier, avec l'hormone de croissance, dont le rôle a naturellement été étudié surtout *dans l'anabolisme*.

4) Action de l'hormone de croissance préhypophysaire.

Paschkis [75] n'a pas retrouvé dans l'hormone de croissance le principe actif sur le métabolisme azoté qu'il avait vu dans les extraits alcalins d'hypophyse antérieure.

L'étude faite par Gaebler avec l'extrait global de lobe antérieur a été reprise par Gaebler et Price [34] avec l'hormone de croissance isolée. Ces auteurs injectent à des chiennes soumises à un régime constant en protéines de l'hormone de croissance préhypophysaire (Antuitrin G, Parke-Davis). Ils observent le même phénomène qu'avec l'extrait global : l'N urinaire diminue au moment des injections, et le bilan azoté, toujours négatif jusque-là, devient positif les 2 jours qui suivent l'injection. Le poids augmente d'une manière marquée au même moment, mais au bout de quelques jours, ce gain est reperdu et corrélativement l'excrétion azotée augmente au-delà de sa valeur normale. Les variations de S total sont exactement parallèles à celles de l'N. Gaebler [33] s'est demandé si cette action favorable momentanée exercée par l'hormone de croissance préhypophysaire sur le métabolisme azoté ne serait pas due à une action indirecte qu'elle exercerait sur la glande thyroïde. Pour le savoir, il enlève la thyroïde et le tissu thyroïdien accessoire à des chiennes adultes nourries à la viande et recevant en injections sous-cutanées de l'Antuitrin G. L'N urinaire baisse après les injections bien qu'il y ait une augmentation temporaire du métabolisme énergétique, comme toujours après ces injections. L'action favorable se manifeste donc encore, malgré la thyroïdectomie ; elle est bien due à une action spécifique de l'extrait.

On a essayé d'utiliser cette propriété de l'hormone de croissance dans la thérapeutique des troubles hypophysaires. Struck et Szurek [96] retrouvent cette rétention azotée, avec augmentation de poids concommittante d'un fort accroissement d'appétit, chez une naine subissant un traitement de 35 jours à l'Antuitrin G. Pendant les 36 jours suivants, il y a maintien du poids qui ne retombe jamais aux valeurs de la période témoin. Ils remarquent, en outre, que si l'on entreprend un deuxième traite-

ment semblable, la rétention azotée obtenue n'est jamais aussi considérable que la première fois.

Lee et Schaffer [55] ont examiné la nature de la croissance obtenue à l'aide de l'hormone de croissance chez le Rat. Ils injectent de l'Antuitrin G à des rats, à partir de l'âge de 52 jours, pendant 7 à 8 semaines. Il y a une augmentation marquée du poids et de l'appétit. L'analyse de l'animal sacrifié après traitement montre qu'il y a bien une rétention azotée correspondante au gain de poids. Les auteurs concluent que la croissance obtenue avec l'Antuitrin est un retour aux processus de la croissance normale.

La considération de ce qui se passe *dans le sang* permet d'aboutir aux mêmes résultats. Teel et Watkins [97 *bis*] et Teel et Cushing [97] étudient la chimie du sang de chiens à jeun, recevant 20 heures après le dernier repas, une injection d'hormone de croissance. L'N non protéique du sang, jusque-là à un niveau stable et constant, subit après une période latente de 3 à 6 heures une chute de 20 à 30 p. 100 ; il remonte au bout de 18 à 20 heures. La diminution se répartit entre l'N de l'urée, celui des acides aminés et l'N indéterminé. Cet azote n'a pas été excrété puisqu'il y a une rétention azotée urinaire marquée, il a dû être épargné. Le métabolisme énergétique a diminué, en même temps que la diurèse est considérablement accrue. En tout cas, comme l'N non protéique total du sang diminue en même temps que l'N urinaire total, c'est qu'il ne peut s'agir d'une action de blocage du rein par l'hormone en question. C'est un phénomène de nature endogène : il y a un effet immédiat du principe de croissance sur les constituants azotés du sang. Ce sont aux mêmes résultats qu'aboutissent Reisz, Schwarz et Fleischmann [81] : l'hormone de croissance administrée au Chien ou au Lapin à jeun provoque, d'une manière plus marquée chez le Chien, une forte diminution de l'N résiduel et de l'arginine libre du sang en 4 à 6 heures ; en même temps, on note une forte augmentation de l'urée, sans doute due au dédoublement de l'arginine. Pour ces auteurs, la mise en réserve d'azote dans les tissus sous l'influence de l'hormone de croissance n'est pas douteuse : la diminution de l'arginine du sang serait d'ailleurs un phénomène accompagnant tout processus de croissance.

Signalons encore à propos du sang une observation assez troublante de Farr et Alpert [29] qui constatent bien que l'Antuitrin administrée au Chien diminue les acides aminés du plasma, mais seulement à condition qu'elle soit donnée en injection intrapéritonéale ; en injection intraveineuse, au contraire, elle les augmente.

Bartoli, Reed et Struck [7] ont analysé la *composition des muscles* du squelette chez des rats ayant reçu à partir de l'âge de 91 jours des injections d'Antuitrin G, prolongées pendant 8 à 10 semaines. Ils remarquent que la teneur en eau du muscle est plus forte après le traitement à l'Antuitrin, mais la teneur en N total est également plus élevée. Ce qui témoigne aussi en faveur d'une action réelle de l'hormone de croissance sur le métabolisme azoté et non pas simplement sur la diurèse ou le métabolisme de l'eau.

Le métabolisme des corps créatiniques a été suivi dans quelques cas. Schrire et Zwarenstein [92] constatent que l'injection sous-cutanée d'Antuitrin au Lapin augmente le rejet de créatinine le jour qui suit l'injection. Cette augmentation ne dure pas, et au bout de 2 jours, la créatinurie est revenue à sa valeur normale. L'Antuitrin par contre, est sans action sur le rejet accru de créatinine qu'observent ces auteurs sur le Lapin castré, mâle ou femelle ; mais c'est précisément à une hyperproduction de cette hormone chez le castrat qu'ils pensent devoir attribuer l'accroissement de la production de créatinine après la castration. Schrire [91] injecte de l'Antuitrin à 15 hommes normaux et constate que dans 12 cas il y a, le jour de l'injection, une augmentation de la créatinine qui peut atteindre 80 p. 100. En revanche, la créatine reste toujours absente.

Nitzescu et Gontzea [70 ; 68] sont du même avis en ce qui concerne l'Homme sain, adulte, qui ne rejette pas de créatine normalement : l'injection d'Antuitrin G (Parke Davis) ne produit aucun effet créatinurique. Mais injectée à des sujets spontanément créatinuriques, soumis à un régime sans viande, l'hormone de croissance augmente cette créatinurie et diminue en même temps la tolérance à l'ingestion de créatine exogène. Ces auteurs constatent en outre que l'Antuitrin suspend l'effet inhibiteur de l'hormone sexuelle mâle sur la créatinurie. Ils en viennent à penser que la créatinurie physiologique de l'enfance qui s'observe jusqu'à la puberté, pourrait être due à la présence de grandes quantités d'hormone de croissance dans l'organisme pendant ces premières années.

⁂

De ces diverses études sur l'influence de la surcharge en extraits hypophysaires sur le métabolisme azoté, il ne se dégage rien de très net, si ce n'est une action favorable des extraits d'hypophyse antérieure et de l'hormone de croissance préhypophy-

saire sur la rétention azotée. Encore cette action semble-t-elle, dans le plus grand nombre des cas, extrêmement fugitive.

En ce qui concerne l'action de ces hormones sur le métabolisme des corps créatiniques, toujours très étudié, les résultats ne sont guère concordants et il est difficile d'en tirer une conclusion.

CHAPITRE III.

EXAMEN CRITIQUE.

Qu'il s'agisse de l'action des glandes sexuelles ou de celle de l'hypophyse sur le métabolisme azoté, la même incohérence se dégage des divers résultats apportés par une bibliographie assez abondante dans certains cas. A quels facteurs attribuer ces divergences qui vont même souvent jusqu'à la contradiction ? Ils nous semblent ressortir de deux causes principales : les unes ont trait à la physiologie des glandes endocrines dont il s'agit ici ; les autres, à la physiologie du métabolisme azoté.

I. — Physiologie des glandes endocrines.

Que valent les méthodes utilisées pour prouver une action des glandes sexuelles ou de l'hypophyse ?

1° *Ablation des organes.*

On peut supposer, qu'une fois l'organe éliminé, l'observation des conséquences de son absence permettra d'imaginer son rôle réel. Mais en réalité lorsqu'il s'agit d'une glande endocrine le problème est beaucoup plus complexe, et bien plus complexe encore lorsqu'il s'agit de l'enlèvement d'une glande comme l'hypophyse dont on a pu dire qu'elle constituait une sorte de « cœur hormonal ». L'enlèvement de tels organes retentit sur beaucoup d'autres et atteint tout l'organisme. C'est un traumatisme grave et en enlevant, par exemple, l'hypophyse, on crée un bouleversement considérable, on fait apparaître dans l'organisme des circonstances nouvelles.

— 1) Ainsi, l'enlèvement des glandes sexuelles retentit sur l'hypophyse — comme d'ailleurs sur la surrénale — en y faisant apparaître une structure nouvelle, dite hypophyse de castration ; la glande s'hypertrophie et devient hyperactive. De sens inverse,

l'hypophysectomie réalise une sorte de castration physiologique, en provoquant une dégénérescence des organes génitaux en même temps qu'une atrophie de divers autres organes comme les surrénales.

L'ablation d'un organe est donc le point de départ de multiples phénomènes au milieu desquels il devient difficile de démêler les conséquences primaires des conséquences secondaires ; c'est toujours une opération grave, d'une gravité plus ou moins grande suivant le degré de la hiérarchie endocrine auquel appartient la glande considérée.

— 2) En outre, le sujet privé d'un organe réagit immédiatement à cette absence et essaie d'y parer par des actions de vicariance. C'est ainsi qu'après l'éviction des surrénales, des « surrénales accessoires » peuvent entrer en jeu, ou bien encore que les surrénales peuvent suppléer à l'absence des gonades : la prostate du Rat castré avant la puberté se développe normalement à condition que l'animal ait les surrénales intactes. Des organes accessoires peuvent se mettre en ligne pour suppléer à une absence ; l'enlèvement revêt-il, dès lors, un sens réel ?

— 3) Lorsqu'il s'agit de glandes endocrines, donc qui déversent dans le sang des hormones, on peut aussi imaginer qu'après la suppression de l'organe producteur, le sang contient encore suffisamment du principe actif mis en réserve pour que, au début, les diverses actions s'exercent normalement. Il y a ainsi un écueil difficile à éviter : on castre un animal, par exemple ; si on l'examine peu de temps après l'opération, le sang contient peut-être encore suffisamment d'hormone sexuelle pour que rien ne soit modifié ; si, au contraire, on attend un certain temps, on risque que des phénomènes compensateurs entrent en jeu. Le temps qui s'est écoulé depuis l'opération est donc un facteur très important et il y a intérêt à faire des observations au bout de temps variés.

— 4) Indépendamment de l'opération, de multiples facteurs concernant le sujet lui-même peuvent intervenir. L'espèce animale sur laquelle on opère est un facteur essentiel ; le sexe, l'âge du sujet, des influences saisonnières interviennent également. Trop d'auteurs négligent ce facteur de l'espèce, et on a trop tendance à tirer une conclusion générale d'une expérience faite sur une espèce animale donnée, qui pourra être démentie sur une autre espèce. On peut penser aussi que les conséquences de la castration, par exemple, ne seront pas les mêmes si l'opération est faite chez un sujet adulte ou chez un sujet dont les

glandes sexuelles n'ont jamais fonctionné, comme chez l'animal impubère. Bien plus, dans ce dernier cas, pour supprimer réellement toute influence possible des gonades, il faudrait pratiquer la castration à un stade embryonnaire et non à un moment où leur formation est déjà accomplie.

On voit par ces quelques faits, combien un raisonnement en apparence très simple peut réserver de déboires dans l'interprétation des résultats auxquels il a abouti.

2° *Surcharge de l'organisme normal en produits actifs.*

Les mêmes inquiétudes se font jour lorsqu'il s'agit de surcharger l'organisme en produits actifs. Ce que l'on cherche en opérant ainsi c'est à créer l'hyperfonctionnement d'un organe, à augmenter son action pour la rendre plus visible. En est-il bien ainsi en réalité ? Et les hormones données en surabondance peuvent-elles atteindre leur but ?

On introduit chez un animal une substance déterminée que l'on considère comme analogue à des substances qui existent dans l'organisme. Mais rien ne prouve que l'origine exogène d'un tel produit ne soit pas un obstacle à son efficacité ou n'entraîne pas des conséquences différentes de celles du produit réel. L'extrait est peut-être démoli avant d'avoir agi. On peut supposer, surtout, que l'organisme normal ayant en lui la quantité d'hormone suffisante pour produire telle action, ne saura que faire d'un surplus inutile ; une fois le taux nécessaire atteint, tout supplément est peut-être inefficace. Il faudrait au moins comparer les effets de la surcharge d'un organisme normal à ceux obtenus sur un organisme privé de la glande étudiée, si l'on ne veut pas risquer d'observer ainsi une action simplement pharmacologique plutôt que physiologique.

On pourrait aussi objecter que la surcharge en un produit hormonal diminue la sensibilité du sujet à cette hormone ou, au contraire, la renforce. Certains auteurs pensent même qu'on ferait ainsi apparaître des antihormones dans le sang de l'animal ayant subi une surcharge hormonale. C'est un fait qu'on peut parfois provoquer l'effet inverse de celui espéré : ainsi de fortes doses d'oestrone n'aboutissent qu'à établir la stérilité.

Mais en admettant pourtant que les hormones ainsi surajoutées puissent atteindre leur but — ce que certaines réussites thérapeutiques permettent néanmoins de penser — il est un fait que de telles expériences ont à leur actif de multiples causes d'incohérence. Ces causes ont trait soit à la physiologie de l'animal sur lequel on opère, soit à la substance introduite.

1) **Physiologie de l'animal.** — *Les espèces animales* ont souvent des sensibilités très différentes à tel produit, à telle action physiologique. Les mécanismes physiologiques les plus fins peuvent être entièrement différents d'une espèce à l'autre. Entre un Rat et un Lapin, il ne suffit pas de rapporter au poids la dose offerte, en espérant observer des phénomènes analogues chez l'un et l'autre ; il y a de multiples cas où ces deux espèces réagissent d'une manière opposée. Mais, bien plus, c'est aussi *l'individualité* même de chaque animal qui entre en jeu ; d'où la nécessité d'opérer sur un grand nombre d'animaux avant de conclure. Un individu se comporte souvent autrement que son congénère dans ses réactions hormonales ; il ne sera peut-être même pas semblable à lui-même au cours des jours, des mois. Ajoutons à cela les multiples causes externes qui influent sur cette individualité : influences saisonnières, climatiques, de température et de lumière, conditions de nutrition même. Un facteur dont on n'a pas assez tenu compte lorsqu'on étudie le métabolisme créatinique, c'est par exemple celui de la température extérieure. Nous avons montré avec Terroine et de la Bernardie [99] qu'un abaissement de la température extérieure jusqu'à 9° accroît considérablement la créatinurie et diminue la tolérance à la créatine exogène chez le Rat à l'équilibre azoté.

Or, dans les expériences précédemment rapportées, en aucun cas les auteurs ne semblent s'être souciés de la température à laquelle ils opèrent. Pourtant, des expériences faites en été ne seraient peut-être pas comparables à des expériences faites en hiver si l'on ne dispose pas d'un local permettant de maintenir la température constante.

2) **Substance introduite.** — D'autres causes de divergence proviennent de la *nature* de la substance introduite. Parallèlement aux progrès de la chimie des hormones, les différents auteurs ont utilisé d'abord l'extrait d'organe plus ou moins purifié avant de se servir de l'hormone bien définie et isolée à l'état cristallisé lorsqu'elle existe. Malgré cela chacun se sent autorisé à conclure d'une manière plus générale sur la physiologie de tel ou tel organe. Souvent même l'auteur ne précise pas de quel produit il s'agit exactement ou n'indique que le nom de la spécialité vendue dans son pays d'origine et qui est peut-être inconnue des lecteurs étrangers qui aimeraient avoir quelques précisions, savoir, par exemple, la nature du solvant utilisé dans cette spécialité. C'est en effet un facteur qui peut être important : la nature du solvant pouvant contribuer ou non à renforcer l'action.

On sait que la *quantité* de substance introduite est un facteur capital ; suivant la quantité administrée, on pourra obtenir des effets diamétralement opposés. C'est ainsi que les hormones sexuelles, à l'exception de la progestérone, hormone spécifiquement femelle, ne sont pas propres à un seul sexe et sont toutes bisexuelles. Or, le facteur qui joue dans leur spécificité toute relative n'est pas un facteur de qualité mais de quantité. Les androgènes agissent *à faible dose* sur les organes atrophiés du Rat mâle castré et c'est pourquoi on les considère comme des hormones mâles ; mais *à forte dose*, ils régénèrent aussi bien les organes de la ratte castrée. Trop souvent les auteurs ne précisent pas la dose qui leur a permis d'obtenir tel effet ; ou bien encore, avant l'existence des unités-étalons internationales, on n'avait aucun moyen de comparaison entre les quantités utilisées par les différents expérimentateurs.

Il faut tenir compte également de *la répartition de la dose dans le temps et de la durée de l'expérience*. Plusieurs petites injections espacées sont souvent plus efficaces qu'une forte injection unique ; on suppose que par l'espacement on réalise une sorte d'afflux chronique plus semblable à l'action physiologique que l'effet de surprise provoqué par une injection forte. La preuve en est que l'introduction sous la peau de particules solides d'hormone est souvent plus efficace que l'injection. La réaction à l'hormone est en général plus progressive que brutale et immédiate ; aussi dans certains cas est-il indispensable pour aboutir à une conclusion de faire des expériences de longue durée. C'est ce qu'ont négligé trop d'auteurs qui se contentent d'une injection unique dont ils suivent les effets pendant quelques heures ou quelques jours alors qu'il ne s'est peut-être encore rien passé de ce qu'ils cherchent.

La voie d'absorption est aussi un facteur qui a une importance primordiale. Les cas sont fréquents en Endocrinologie où une injection par voie intrapéritonéale ne permet pas de reproduire des effets obtenus par voie sous-cutanée. La meilleure preuve en est que Farr et Alpert [29], comme nous l'avons vu, font diminuer l'N aminé du plasma du Chien lorsqu'ils injectent de l'hormone de croissance préhypophysaire par voie intrapéritonéale, tandis que par voie intraveineuse, la même hormone provoque une augmentation de ce même élément.

Ce sont là autant de précisions qu'il faudrait connaître avant d'affirmer que tel auteur a trouvé des résultats entièrement opposés à ceux de tel autre.

On ne sera plus aussi surpris, non plus, en tenant compte de

ces observations, de constater que les expériences d'ablation d'organes ne trouvent pas forcément une contre-partie logique dans les expériences de surcharge, comme on serait en droit de l'attendre si le moins devait être contrebalancé en sens inverse par le plus. La logique a fort à faire au milieu de ce dédale d'interactions contradictoires.

Une autre explication à l'incohérence des résultats réunis ici est celle qui a trait à la physiologie du métabolisme azoté.

II. — Physiologie du métabolisme azoté.

Il est indispensable lorsqu'on fait une étude de métabolisme azoté, basée sur l'examen qualitatif et quantitatif des composants azotés de l'urine, de connaître avec précision à quelle alimentation est soumis le sujet, pour savoir ce qu'elle lui apporte comme azote exogène. Il est logiquement nécessaire de partir d'un point fixe. On sait depuis les travaux de Terroine que l'on dispose d'un état de l'organisme qui constitue précisément une base fixe de référence pour toute étude de métabolisme azoté. Cette base de référence, c'est l'atteinte du minimum de dépense endogène spécifique. A ce niveau, la dépense azotée est spécifique, nécessaire, c'est celle qui représente le fonctionnement de l'organisme et son usure. Pour chaque espèce animale elle est définie en grandeur (grandeur du catabolisme global) et en nature (proportion respective des trois grandes catégories de déchets qui constituent le métabolisme azoté : déchets protéiques, puriques et créatiniques). A cette dépense spécifique, nécessaire, s'oppose la dépense azotée contingente qui résulte de l'adoption soit d'un régime protéique, soit d'un régime d'inanition au cours duquel le sujet brûle ses protéines endogènes. Dans ces deux cas la dépense azotée est quelque chose d'arbitraire, de contingent et qui diffère en nature — aussi bien par sa grandeur que par la répartition des divers déchets azotés —, de la dépense azotée spécifique.

Comment atteint-on le niveau de cette dépense minimum ? Essentiellement, en supprimant tout apport azoté de l'alimentation ; en soumettant le sujet à un régime glucidique strict couvrant largement ses besoins énergétiques et ses besoins en sels et en vitamines.

A vrai dire, l'état qu'atteint l'organisme, à ce niveau, n'est fixe qu'à l'intérieur de certaines limites : il est représenté par une courbe, mais qui possède un plateau assez long, qu'il faut être sûr d'avoir atteint pour disposer réellement d'une base de référence. En outre, le régime permettant de réaliser cet état

n'est pas sans créer de graves désordres dans l'organisme, puisque, poursuivi pendant un temps assez long, il se termine toujours par la mort de l'animal. Nous avons montré avec KLEIN [47] que ce régime d'inanition protéique provoque assez rapidement de sévères lésions histologiques dans certains organes, en particulier dans les glandes endocrines et plus spécialement dans celles de la sphère génitale.

Il est cependant bien défini en grandeur et en nature pour toute espèce animale et l'on connaît parfaitement bien les courbes d'élimination des déchets azotés en fonction de la durée du régime au cours du temps (A. ROCHE [83] et G. MOUROT [63] pour le Rat ; P. MANDEL [59] pour le Chien). Sans doute, il semblerait plus logique à première vue de prendre comme base de référence un régime qui amènerait le sujet à l'équilibre azoté strict, en couvrant juste la dépense azotée endogène spécifique, ce régime ayant l'avantage de maintenir le sujet dans un état tout à fait normal. Mais si ce type d'alimentation a dû être écarté, c'est que précisément il ne réalise pas une base d'étude fixe : le niveau atteint varie, entre autres, avec la nature de la protéine ingérée pour réaliser l'équilibre. En outre, à ce niveau, le rejet azoté est soumis à la loi de l'équilibre azoté, toute trace de régulation risque de passer inaperçue.

Ainsi, malgré les inconvénients auxquels on se heurte en adoptant le régime assez anormal de l'inanition protéique, c'est cependant, du point de vue du métabolisme de l'azote, le seul qui permette de réaliser une base de référence constante et d'atteindre le niveau le plus favorable pour mettre en évidence une action sur ce métabolisme au moyen des variations observées sur les constituants azotés urinaires.

A côté des recherches portant sur le catabolisme, il y a évidemment place, de sens inverse, pour des recherches portant sur l'anabolisme, lesquelles devront être distinctes des précédentes car elles mettent en jeu des procédés de mesure différents. Elles seront réalisées en soumettant l'animal à un régime normal, apportant des protéines et le maintenant au niveau de l'équilibre azoté. Il suffira alors de faire le bilan et d'établir des coefficients de rétention.

En réalité, le plus grand nombre des auteurs qui ont étudié une action régulatrice possible des glandes sexuelles ou de l'hypophyse sur le métabolisme azoté n'ont pas assez distingué l'étude de l'anabolisme de celle du catabolisme. En outre, pour les études de catabolisme, ils n'attachent en général qu'une importance secondaire à la nature de l'alimentation administrée,

les uns offrant une nourriture normale, d'autres soumettant le sujet à l'inanition complète, les plus zélés utilisant un régime simplement pauvre en protéines. Ils mélangent ainsi une action possible sur un métabolisme spécifique, constant et bien défini, avec une action sur une dépense contingente, essentiellement variable. Or, il n'y a, *a priori*, aucune raison de penser que ces actions doivent être les mêmes.

Dans le seul cas où l'on ait utilisé l'inanition protéique — étude de Braier et Morea [20] sur l'hypophysectomie —, ce régime n'a pas été poursuivi pendant un temps suffisant pour amener l'animal au niveau de la dépense azotée endogène spécifique, puisque le régime sans azote, faisant suite à un régime protéique, n'a duré que 6 jours, juste le temps minimum nécessaire pour atteindre le plateau d'excrétion chez le Rat.

En outre, les différents auteurs se sont contentés d'étudier le plus souvent la grandeur du catabolisme protéique en ne considérant que les variations de l'N urinaire total ; ils n'ont jamais entrepris une étude systématique et complète de la répartition des divers représentants du métabolisme azoté, le seul facteur auquel ils se soient aussi intéressé étant le métabolisme des corps créatiniques. Toutes les études faites ont donc toujours été fragmentaires et incomplètes.

⁂

OBJET DU PRÉSENT TRAVAIL ET PLAN GÉNÉRAL DES RECHERCHES.

Témoin de la grande incohérence dans les résultats des études poursuivies jusqu'à ce jour pour mettre en évidence une action régulatrice des glandes sexuelles et de l'hypophyse sur le métabolisme azoté, nous avons entrepris une étude d'ensemble sur ce même sujet.

Nous nous sommes efforcé tout d'abord de pénétrer certaines des causes secondaires des contradictions relevées dans les résultats acquis jusqu'à présent. Nous connaissons la faiblesse du raisonnement physiologique utilisé dans ces recherches : conséquences des ablations d'organes, conséquences de la surcharge en extraits. Mais ce n'est là que le premier degré d'une étude de ce genre : un travail de déblaiement ; il doit nous permettre de décider tout au moins si le phénomène existe, et si oui, s'il est important ou non. C'est avec la conscience des insuffisances de cette méthode que nous interprèterons nos résultats, tout en

nous efforçant d'améliorer nos expériences à la lumière des imperfections observées chez nos devanciers. Nous avons essayé de rechercher par des expériences d'ablation d'organes et de surcharge en extraits, sur des animaux placés au niveau de leur dépense azotée spécifique, s'il existe une régulation sexuelle et hypophysaire du métabolisme azoté.

Nos études ont porté essentiellement sur le catabolisme. Néanmoins un chapitre spécial sera consacré à l'étude des conséquences de l'action des principales hormones sexuelles et hypophysaires sur l'anabolisme protéique.

Le plan de notre étude sera le suivant :

PREMIÈRE PARTIE. — **Contrôle sexuel du catabolisme azoté.**

Chapitre I. — Conséquences de la castration.

Chapitre II. — Conséquences de la surcharge en hormones sexuelles.

- Hormone dite mâle : testostérone.
- Hormones dites femelles : Oestradiol, progestérone.
- Hormone gonadotrope.

DEUXIÈME PARTIE. — **Contrôle hypophysaire du catabolisme azoté.**

Chapitre I. — Conséquences de l'hypophysectomie.

Chapitre II. — Conséquences de la surcharge en hormones hypophysaires.

- Lobe postérieur : extrait global.
- Lobe antérieur : extrait global. — hormone de croissance.

TROISIÈME PARTIE. — **Contrôle sexuel et hypophysaire de l'anabolisme protéique.**

Conséquences de la surcharge en :

- testostérone.
- oestradiol, progestérone.
- hormone de croissance préhypophysaire.

Pour être complètes, les études sur le catabolisme auront à envisager la grandeur du rejet azoté total, mais aussi celle du rejet de l'ensemble des substances constituant la dépense protéique, celles de la dépense purique et de la dépense créatinique. Elles devront fixer également la part que prennent les déchets les plus oxydés dans l'ensemble de chacune de ces sommes, ce qui équivaudra à déterminer les coefficients d'oxydation protéique et d'oxydation purique.

Les expériences sur l'anabolisme seront faites en déterminant et comparant des coefficients de rétention.

RECHERCHES PERSONNELLES.

PREMIÈRE PARTIE.

Le contrôle sexuel du catabolisme azoté.

Marche générale des expériences.

Avant d'aborder l'exposé de nos résultats sur chacun des problèmes posés, il nous faut mentionner quelques conditions concernant la marche générale des expériences, qui se répéteront toujours les mêmes dans chacun de nos essais.

Nos études ont toujours porté sur le Rat adulte, mâle ou femelle. L'utilisation de cet animal présente, en effet, certains avantages qui ne sont pas négligeables : sa petite taille, la possibilité de l'entretenir en état de propreté parfaite pour la récolte des urines, l'acceptation toujours facile des bouillies que nous lui offrons, la quantité relativement faible de nourriture nécessaire, de même celle des produits biologiques expérimentés sur lui.

Notre manière de faire a été conforme à la technique couramment utilisée au Laboratoire pour les études de métabolisme azoté et qui a été précisée depuis de nombreuses années.

L'animal est placé dans une cage de verre d'un modèle spécial, permettant une récolte soignée des urines qui sont collectées toutes les 24 heures, au contact d'un antiseptique (on utilise 4 gouttes d'une solution de cyanure de mercure à 2 p. 100), puis placées au frigidaire pour n'être analysées que toutes les 48 heures.

Dans toutes les expériences sur le catabolisme azoté qui nécessitent la mise du sujet au niveau de la dépense azotée endogène spécifique (D.A.E.S.), nous avons amené nos animaux à ce stade par l'octroi d'une bouillie maltée de fécule de pommes de terre et d'eau, couvrant largement les besoins énergétiques de l'animal

aussi bien que ses besoins en sels et en vitamines (*). La composition de cette bouillie est rigoureusement constante, de même que son volume et sa teneur en eau ; elle est faite chaque jour et administrée fraîche à l'animal. Celui-ci est soumis à ce régime pendant une période de 6 à 8 jours avant que ne commencent les premières analyses d'urine, précaution indispensable pour amener son organisme au niveau constant de sa dépense azotée endogène (plateau de la courbe d'excrétion azotée totale).

Le volume réel des urines est mesuré chaque jour avant la récolte ; l'urine des 48 heures est ensuite amenée à un volume connu à partir duquel se feront les prises nécessaires pour chaque dosage.

Dans la mesure où cela est réalisable, chaque expérience comporte une prépériode de 4 à 6 jours, une période principale de 6 à 8 jours qui est la période expérimentale proprement dite, et une postpériode de 6 à 8 jours qui est le retour aux conditions de la prépériode.

L'analyse chimique de l'urine a porté sur les représentants du catabolisme protéique : N total, N de NH_3, N de l'urée, N des acides aminés ; sur ceux du catabolisme purique : N de l'allantoïne et N des bases puriques, et sur ceux du catabolisme des corps créatiniques : N de la créatinine et N de la créatine. La température ambiante, toujours maintenue autour de 20° dans nos premières expériences, n'a pu l'être par la suite.

Méthodes de dosage.

Nous ne donnerons pas de détails sur les méthodes de dosage utilisées pour la détermination des divers composés azotés de l'urine, ces méthodes étant bien connues. Depuis le début de nos essais, les circonstances nous ont obligé dans quelques cas, à changer de méthode, par suite du manque de certains produits chimiques.

Azote total. — Dosé par micro-Kjeldahl, avec distillation de l'ammoniaque dans l'appareil de Parnas-Wagner.

(*) Composition de la bouillie :

Fécule de pommes de terre.	88 g.
Sciure de bois lavée.....	4
Mélange salin (**)	1,5
Extrait de malt	5
Huile de foie de morue ou flétase diluée	
Jus de citron	

(**) Composition du mélange salin :

Chlorure de sodium	11,6
Chlorure de potassium	10,4
Phosphate bipotassique	23,2
Citrate de calcium	34,8
Citrate de magnésium	9,4
Bicarbonate de sodium	2,9
Sulfate de potassium	1,8
Citrate de fer	6,8

Urée. — Par la méthode de Fosse, au xanthydrol ou à l'uréase.

Ammoniaque. — Par la méthode et avec l'appareil de Yovanovitch.

Acides aminés. — Par la méthode et avec l'appareil de Van Slyke, après hydrolyse acide de 5 heures à l'autoclave à 120°.

Allantoïne. — Tantôt par la méthode de Fosse (dosage pondéral de l'urée libérée à partir de l'acide allantoïque) ; tantôt par dosage à l'uréase de cette même urée, après s'être débarrassé de tout l'ammoniaque préformé ou libéré, et après avoir inhibé l'uricase.

Bases puriques. — Par la méthode de Kruger et Schmidt.

Substances créatiniques. — La créatinine est dosée à l'état de créatinine préformée par la méthode de Folin. La créatine est dosée à l'état de créatinine après anhydridation, la différence entre la créatinine totale et la créatinine préformée exprimant la valeur de la créatine. La comparaison colorimétrique, faite dans nos premières expériences au colorimètre de Duboscq, l'a été par la suite à l'aide du colorimètre à cellule photo-électrique, modèle Jouan.

Résultats expérimentaux.

La nécessité d'épargner le plus possible de papier nous oblige, devant l'étendue qu'auraient pris les tableaux de chiffres dans ce travail, si nous donnions le procès-verbal complet de chaque expérience, à ne publier que des tableaux d'ensemble. Nous avons dû décider à regret de ne relever pour chaque animal que les valeurs moyennes *calculées* pour chaque période : prépériode, période principale, postpériode. Ces valeurs ne sont pas toujours suffisantes pour la discussion qui fait parfois appel aux chiffres obtenus jour après jour.

CHAPITRE I.

CONSÉQUENCES DE LA CASTRATION SUR LE CATABOLISME AZOTÉ.

Objet du travail.

Etude, au bout de temps variés et croissants, sur des rats mâles ou femelles, castrés avant la puberté ou au contraire à l'âge adulte, placés dans des conditions identiques réalisées par la mise au niveau de la D.A.E.S., du retentissement de la castration sur le catabolisme azoté. On envisagera aussi bien l'action sur la dépense azotée globale que celle sur les divers représentants de chaque type de catabolisme (protéique, purique, créatinique).

Remarques particulières sur la marche des essais. - Lorsqu'il s'est agi d'étudier la castration des animaux adultes (opérés à l'âge adulte), nous avons choisi des animaux en bonne santé, aussi semblables que possible par le poids. L'expérience a comporté deux périodes : le sujet était d'abord examiné avant l'opération pendant 8 jours, le résultat de ce premier examen servant de base de comparaison et exprimant l'état normal du sujet. Les animaux étaient ensuite étudiés après l'opération, au bout de périodes variées (15 jours ou 3 à 4 mois), et cela pendant une durée de 12 jours.

Pour la castration de l'animal impubère, nous avons élevé 2 portées de jeunes rats, issus d'un même père, nés au même moment, séparés de leur mère puis opérés à l'âge de 3 semaines. Un animal de chaque portée était conservé intact pour servir de témoin à ses frères et sœurs opérés. Ces animaux, castrés avant la puberté, n'ont été examinés qu'une fois, pendant 8 jours, à

l'âge de 5 mois, donc à l'âge adulte, et 4 mois environ après l'opération.

Opération. — L'ablation des testicules ou des ovaires est réalisée sous anesthésie générale à l'Avertine, utilisée en injection intrapéritonéale, à la dose de 1 cm^3 par 100 g. de poids de rat, d'une solution extemporanée à 2,5 p. 100. L'anesthésie dure 30 à 40 minutes ; l'animal se remet rapidement. Toutefois, pour éliminer l'influence perturbatrice du choc opératoire sur l'appétit de l'animal, celui-ci est laissé au repos et normalement nourri pendant les 8 jours qui suivent l'opération. Au bout d'une semaine on le remet au régime glucidique strict et au bout d'une quinzaine de jours on peut commencer les premières récoltes d'urine.

Résultats. — Nos résultats sont consignés dans les tableaux I à VI. Nous examinerons à part, successivement, le cas des animaux castrés à l'âge adulte et celui des animaux castrés avant la puberté.

A. — Castration des animaux adultes.

L'examen du tableau d'ensemble I nous permet quelques considérations sur *l'évolution du poids* des animaux castrés.

Qu'il s'agisse de mâles ou de femelles, on observe après l'opération toutes les variations de poids possibles. Quinze jours après l'opération, dans l'ensemble, il y a plutôt une légère tendance à la baisse de poids — ce qui est assez normal, étant donné le choc opératoire et son retentissement sur l'appétit de l'animal. Mais au bout de 3 à 4 mois, certains animaux ont augmenté, d'autres ont diminué, d'autres enfin ont conservé leur poids normal.

Sur 5 ♂ : 2 ont augmenté, 2 ont diminué, 1 n'a pas bougé.
Sur 8 ♀ : 6 ont augmenté, 2 ont diminué.

Nos observations sur le Rat confirment donc celles faites par Korenchevsky [49] sur le Chien et le Lapin, de même que celles de Sandberg, Perla et Holly [87] sur le Rat également : la castration n'a pas comme conséquence obligatoire une augmentation de poids. Celle-ci manifesterait pourtant une probabilité plus grande, semble-t-il, chez la femelle tout au moins.

Quelles sont les modifications observées sur *le volume urinaire*

TABLEAU I. — *Action de la castration de l'adulte sur la répartition des représentants urinaires du catabolisme azoté.* (Valeurs moyennes quotidiennes calculées pour des périodes de 8 jours).

Sujet		Poids (g.)	Volume urinaire (cm^3)	N total (mg.)	N de NH_3 (mg.)	N urée (mg.)	N acides aminés (mg.)	N bases puriq. (mg.)	N allant. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
						Mâles.					
G	avant opération...	162	24	28,50	2,26	11,06	2,60	0,40	4,21	2,23	0,36
	15 à 20 jours après.	177	27	31,38	2,08	13,83	2,40	0,86	5,83	2,62	0,75
	3 à 4 mois après..	237	28	39,46	1,88	18,27	2,61	0,98	5,56	3,20	0,88
L	avant opération...	300	23	58,93	4,38	39,20	2,96	1,18	4,30	4,33	0,70
	15 à 20 jours après.	280	29	51,63	4,13	27,25	2,91	1,05	5,57	4,06	0,31
	3 à 4 mois après..	306	22	52,11	3,72	26,60	2,38	0,90	5,77	4,38	0,47
N	avant opération...	231	32	34,85	3,06	13,26	2,75	1,21	5,18	3,31	0,55
	15 à 20 jours après.	212	30	35,12	2,20	15,85	2,42	0,76	5,12	3,08	0,37
	3 à 4 mois après...	210	31	32,18	2,37	13,11	—	0,82	4,25	2,48	0,98
Ab	avant opération...	209	37	52,28	4,16	27,15	2,83	1,0	6,18	3,13	0,93
	15 à 20 jours après.	170	18	39,73	2,50	21,00	2,13	0,80	5,35	3,26	1,25
	3 à 4 mois après...	181	29	42,31	2,58	21,18	1,70	1,11	6,95	2,73	0,31
Ef	avant opération...	163	36	40,75	2,55	23,71	2,98	0,68	3,25	2,50	0,82
	15 à 20 jours après.	147	24	28,30	1,41	12,66	1,90	0,80	3,35	2,17	0,85
	3 à 4 mois après...	182	32	37,38	2,28	19,40	2,15	0,80	5,57	2,62	0,70

TABLEAU I (*suite*).

Sujet		Poids (g.)	Volume urinaire (cm^3)	N total (mg.)	N de NH_3 (mg.)	N urée (mg.)	N acides aminés (mg.)	N bases puriq. (mg)	N allant. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
					Femelles.						
X	avant opération...	115	24	23,36	1,93	9,23	2,48	0,46	3,21	1,61	0,20
	15 à 20 jours après.	115	27	28,30	2,0	11,31	2,58	0,70	3,93	1,81	0,41
	3 à 4 mois après..	175	25	32,32	2,55	17,10	2,58	0,71	3,93	2,63	0,41
W	avant opération...	131	21	27,48	1,73	12,73	2,23	0,45	2,93	1,56	0,13
	15 à 20 jours après.	131	24	28,57	2,76	12,81	2,15	0,66	4,26	1,55	0,40
	3 à 4 mois après..	194	21	31,21	2,13	12,71	3,47	0,76	3,56	2,57	0,26
T	avant opération...	233	37	33,11	3,10	13,68	1,81	0,76	3,76	3,10	0,43
	15 à 20 jours après.	215	32	32,51	2,63	13,55	2,05	0,73	4,22	2,77	0,76
	3 à 4 mois après..	226	32	35,67	3,23	11,81	2,17	0,97	5,35	2,45	1,42
V	avant opération...	119	20	29,56	1,76	9,31	2,16	0,58	2,11	1,80	0,26
	15 à 20 jours après.	118	25	30,75	1,98	15,52	2,04	0,64	3,96	1,66	0,81
	3 à 4 mois après...	151	20	31,40	3,78	14,37	3,00	0,71	3,21	2,03	0,51
S	avant opération...	208	32	36,36	2,73	16,63	2,03	0,68	5,20	2,98	0,93
	15 à 20 jours après.	189	30	31,96	2,21	15,12	2,16	0,55	3,96	2,61	0,58
	3 à 4 mois après..	185	24	31,96	2,92	13,35	1,73	0,73	4,33	2,07	1,00
R	avant opération...	151	26	26,48	2,93	10,88	1,95	0,48	3,48	2,21	0,50
	15 à 20 jours après.	145	15	31,58	1,88	15,08	1,84	0,56	3,43	1,98	0,91
	3 à 4 mois après..	194	31	34,93	2,60	15,16	1,91	0,90	5,25	2,98	0,82
P	avant opération...	157	28	30,17	2,48	13,50	1,76	0,73	4,23	2,26	0,45
	15 à 20 jours après.	147	16	27,36	1,61	12,53	1,77	0,70	3,15	2,28	0,30
	3 à 4 mois après..	198	27	30,25	2,46	15,77	1,36	0,72	5,35	2,98	0,25
Q	avant opération...	163	38	29,05	2,01	13,21	1,76	0,73	3,58	2,46	0,28
	15 à 20 jours après.	148	19	28,38	1,07	14,86	1,60	0,71	2,60	2,28	0,21
	3 à 4 mois après..	199	27	34,11	2,97	15,12	1,81	0,78	5,65	3,02	0,18

TABLEAU II. — Action de la castration de l'adulte sur la dépense azotée et ses éléments.

Sujet	Dépense azotée totale (N total mg par 100 g./24 h.)			Excrétа puriques (mg. N déchets puriques par 100 g./24 h.)			Coefficient d'oxydation protidique			Coefficient d'oxydation purique		
	avant la castration	15 à 20 jours après	3 à 4 mois après	avant la castration	15 à 20 jours après	3 à 4 mois après	avant la castration	15 à 20 jours après	3 à 4 mois après	avant la castration	15 à 20 jours après	3 à 4 mois après
Mâles												
G	17,5	17,7	16,6	2,8	3,7	2,7	69	75	79	91	87	85
L	19,6	18,4	17,0	1,8	2,3	2,1	84	79	81	78	84	86
N	15,0	16,6	15,3	2,7	2,7	2,4	69	77	—	81	87	83
Ab	25,0	23,3	23,3	3,4	3,6	4,4	79	81	83	86	86	86
Ef	25,9	19,2	20,5	2,3	2,8	3,5	81	84	81	82	80	87
Valeurs moyennes	**20,4**	**19,0**	**18,5**	**2,6**	**3,0**	**3,0**	**76**	**79**	**81**	**83**	**84**	**85**
Femelles												
X	20,3	24,6	18,4	3,1	4,0	2,6	68	71	76	88	84	84
W	20,9	21,8	16,0	2,5	3,7	2,3	78	72	69	86	86	82
T	14,2	15,1	15,7	1,9	2,3	2,7	73	74	68	83	85	84
V	24,8	26,0	20,7	2,2	3,8	2,5	70	78	67	78	85	81
S	17,4	16,9	17,2	2,8	2,3	2,7	77	77	74	88	85	85
R	17,5	21,7	18,0	2,6	2,7	3,1	69	80	77	87	86	85
P	19,2	18,6	15,2	3,1	2,6	3,0	76	78	80	85	81	88
Q	17,8	19,1	17,1	2,6	2,3	3,2	77	84	75	83	78	88
Valeurs moyennes	**19,6**	**20,5**	**17,5**	**2,6**	**2,9**	**2,7**	**73**	**76**	**73**	**84**	**83**	**84**

à la suite de l'opération ? Nous avons rapporté les volumes urinaires en cm^3 à 100 g. de poids de rat.

	Sujet...	G	L	N	Ab	Ef			
Mâles...	avant opération	15	13	14	17	22			
	15 à 20 jours après...	15	10	14	10	16			
	3 à 4 mois après	12	7	15	16	17			
	Sujet...	X	W	T	V	S	R	P	G
Femelles	avant opération	21	16	16	17	15	17	18	23
	15 à 20 jours après...	23	18	15	21	16	10	11	13
	3 à 4 mois après	14	11	14	13	13	16	13	13

Le volume d'eau absorbé par l'alimentation est resté constant au cours des diverses périodes expérimentales, fussent-elles assez éloignées, puisque c'est toujours la même soupe, préparée dans des conditions rigoureusement identiques, qui a été offerte aux animaux et en quantité identique également. Dans ces conditions, on n'observe aucune variation très marquée du volume urinaire. Il y a des cas où il semble abaissé, d'autres où il ne bouge pas. Il arrive beaucoup plus souvent qu'il augmente.

1°) Grandeur de la dépense azotée globale.

Pour pouvoir comparer légitimement nos résultats entre eux, nous avons calculé pour chaque animal dans le tableau II, l'N total rejeté par 100 g. de poids du corps, éliminant ainsi les variations de poids individuelles. Nous avons calculé également une valeur moyenne pour l'ensemble des mâles opérés et une autre pour l'ensemble des femelles opérées.

Ces valeurs moyennes sont à peu près identiques avant l'opération et 15 jours après. Une différence plus marquée existe au bout de 3 à 4 mois ; on observe alors une très légère tendance à la baisse de la D.A.E.S. Cette différence est assez faible et on peut même se demander si elle est bien réelle.

En effet, si au lieu d'envisager les valeurs moyennes pour chaque catégorie d'animaux étudiés, on considère les cas individuels, on s'aperçoit que cette baisse est peut-être tout à fait artificielle et peut avoir une toute autre explication qu'une action spécifique de la castration sur la grandeur du métabolisme azoté.

Sur 13 sujets opérés, en totalisant mâles et femelles, on relève 8 diminutions de la D.A.E.S. ; or, sur ces 8 diminutions, 6 s'ob-

servent sur des individus présentant une augmentation de poids fort importante :

Sujets		Poids	D.A.E.S.	
Mâles	G...	augmenté	diminuée	4 diminutions sur 5 sujets. Dans 2 cas le poids a augmenté.
	L...	sans changement	diminuée	
	N...	diminué	sans changement	
	Ab..	diminué	diminuée	
	Ef..	augmenté	diminuée	
Femelles	X...	fortement augmenté	diminuée	4 diminutions sur 8 sujets. Dans les 4 cas, le poids a augmenté.
	W..	fortement augmenté	diminuée	
	T...	pas de changement	légèrement augmentée	
	V...	fortement augmenté	diminuée	
	S...	diminué	pas de changement	
	R...	augmenté	pas de changement	
	P...	augmenté	diminuée	
	Q...	augmenté	pas de changement	

On peut imaginer, lorsque le poids de l'animal a augmenté, qu'il s'agit d'un accroissement pondéral portant essentiellement sur les corps gras. Or, si le poids du corps a augmenté au profit exclusif des réserves grasses, la masse active devenant relativement plus faible par rapport au poids, il est fatal qu'on observe une baisse de la D.A.E.S. Pour en décider, nous avions prévu une fois nos expériences terminées, de sacrifier nos animaux pour faire sur l'ensemble de chaque organisme un dosage de N total afin de savoir si la teneur en N du Rat castré est égale ou inférieure à celle du Rat normal. Les circonstances ne nous ont pas permis d'exécuter ce projet.

Mais, de toute façon, l'explication la plus vraisemblable et la plus simple est qu'il s'agit là plutôt d'une illustration intraspécifique de la loi des tailles (Loi de Terroine et Sorg-Matter) : les animaux dont le poids augmente voient leur dépense azotée diminuer. Au surplus, les écarts observés entre la période qui précède la castration et celles qui la suivent, ne sont pas supérieurs aux variations individuelles que l'on peut constater par ailleurs entre les dépenses azotées endogènes de rats normaux de même poids. Nous relevons dans d'autres travaux du Laboratoire les dépenses azotées endogènes spécifiques calculées pour des animaux normaux placés dans des conditions identiques à celles des nôtres et de poids comparables :

Un Rat de	170 g.	rejette	20,0 mg.	N/100 g./24 h.
»	175	»	21,7	
»	185	»	18,9 et	15,2
»	190	»	18,5	
»	200	»	17,7	
»	205	»	28,5	
»	210	»	21,5	

On est obligé de constater que les écarts observés sur nos animaux, avant et après castration, sont de l'ordre de ceux trouvés chez des animaux normaux de poids comparable.

Pour toutes ces raisons, on est forcé de conclure qu'il est absolument impossible d'attribuer le moindre effet à la castration sur la grandeur de la dépense azotée globale.

Nos résultats s'accordent avec ceux de Sandberg, Perla et Holly [87] concernant le Rat castré après la puberté qui ne présente pas de gain de poids anormal : l'excrétion azotée urinaire reste le plus souvent inchangée ou bien baisse légèrement.

Ils ne concordent pas, dans leur interprétation, avec ceux de Korenchevsky [49] observant sur le Chien une baisse nette de l'N rejeté, après la castration, chez les castrats gras placés au métabolisme exogène. Cet auteur ne voit pas de changement, en revanche, chez les castrats maigres. La diminution de la dépense azotée observée dans le premier cas s'expliquerait, d'après lui, par l'affaiblissement de quelque principe stimulant l'oxydation des protéines. Si cette manière de voir est exacte, on devra en trouver une preuve, plus loin, en étudiant la valeur des coefficients d'oxydation.

Nous pensons, en outre, qu'avant de conclure de cette façon, il faut être sûr de comparer, pour chaque animal, des poids bien équivalents. Or, précisément, chez un castrat gras, la surabondance de graisse fausse la comparaison : 100 g. de castrat gras ne correspondent pas à 100 g. de castrat maigre ; il faudrait rapporter la dépense azotée globale à l'N total du sujet.

Pour nous il ressort clairement de nos expériences que la suppression des glandes sexuelles ne provoque aucune modification de la grandeur de la dépense azotée globale.

Mais que se passe-t-il si l'on envisage isolément certaines catégories de substances dont la somme constitue la dépense azotée totale ? La part que prend chacun des types de métabolisme dans la dépense azotée n'a-t-elle pas varié ?

2°) Métabolisme purique.

Nous avons calculé, toujours en la rapportant à 100 g. de poids du corps, la somme des déchets principaux représentant le catabolisme purique : N allantoïne + N bases puriques (Tabl. II). On observe que le catabolisme purique a une légère tendance à augmenter une quinzaine de jours après la castration ; il reste à ce niveau ou rebaisse ensuite. Cette augmentation serait plus sensible chez le mâle que chez la femelle. Chez le mâle, une quinzaine de jours après la castration, sur 5 animaux étudiés, on relève 4 augmentations des excreta puriques, 1 maintien. Au bout de 3 à 4 mois, on a : 3 augmentations, 1 maintien, 1 cas douteux. L'augmentation moyenne de cette catégorie d'excreta serait de 15 p. 100.

Chez la femelle, la modification est moins sensible. Sur 8 animaux, on a, une quinzaine de jours après la castration, 4 augmentations, 3 diminutions, 1 maintien. Au bout de 3 à 4 mois, on a : 4 augmentations, 2 diminutions, 2 cas de maintien. La moyenne des augmentations n'atteint ici que 11 p. 100.

Dans l'ensemble c'est donc la tendance à augmenter qui l'emporterait. Il convient toutefois d'être prudent dans cette affirmation, le nombre des animaux observés étant encore trop faible pour permettre une conclusion définitive. La réaction étant variable suivant les sujets, seule, une étude statistique pourra permettre d'aboutir à un résultat ayant quelque solidité. Mais, bien que faible cette action de la castration sur le métabolisme purique mérite d'être signalée ; elle indiquerait une action posssible des glandes sexuelles sur la dégradation des purines. Cette modification n'a pas été observée par Sandberg, Perla et Holly [87] qui ne relèvent aucun changement dans l'excrétion de l'acide urique après la castration chez le Rat. Mais la considération de l'acide urique n'a aucune signification chez cet animal, étant donné le caractère infime de la grandeur de ce rejet ; c'est le rejet de l'allantoïne et des bases puriques qu'il aurait été intéressant d'observer. Inaba [42] opérant sur la chienne, voit les purines augmenter lentement après l'ablation des glandes sexuelles, en même temps d'ailleurs que la créatinine, tandis que les autres composés azotés suivent les variations de l'azote total, lequel diminue d'abord, puis reprend peu à peu sa valeur normale. Chez le Lapin, Fujita [31] aurait observé un phénomène opposé : l'acide urique et l'allantoïne diminueraient après la castration.

Nous avons également rapporté l'observation de Lovaglio [57] qui signale une légère augmentation de l'acide urique du sang

après la castration. Toutes ces remarques, qui restent très vagues, puisque nous ne connaissons pas les conditions expérimentales précises dans lesquelles elles ont été faites, laissent augurer néanmoins qu'il y aurait quelque chose à reprendre du côté du métabolisme purique, en fonction de la castration.

3°) Métabolisme des corps créatiniques.

Cette question a fait l'objet d'un mémoire détaillé, publié avec Terroine, Devrient, de la Bernardie et Chédru [101] dont nous rappellerons simplement les conclusions essentielles. Dans l'ensemble, les conséquences de la castration pratiquée sur un grand nombre de rats adultes (70 animaux), mâles et femelles, observées au niveau de la D.A.E.S. sur les excrétions de créatinine et de créatine, *n'obéissent à aucune règle rigoureuse et sont individuellement imprévisibles*. Pourtant, on peut relever le sens des variations prépondérantes de ces 2 excrétions, sur des rats placés à la D.A.E.S. :

Temps écoulé depuis la castration	Mâles	Femelles
	Créatinine	
8 à 18 jours....	Répartition à peu près égale entre les 3 réactions possibles.	Egalité des hausses et des baisses.
1 mois à 1 mois ½	Baisse très nette (*87 p. 100 des sujets*).	Hausse très nette (*79 p. 100 des sujets*).
2 mois à 3 mois.	Egalité des hausses et des baisses.	Egalité des hausses et des baisses.
3 à 4 mois.....	Egalité des hausses et des baisses.	Egalité des hausses et des baisses.
4 mois ½.....	Egalité des hausses et des baisses.	
	Créatine	
8 à 18 jours....	*Tendance à la hausse* (55 p. 100 des sujets).	Egalité de répartition.
1 mois à 1 mois ½	Baisse.	Egalité de répartition.
2 mois à 3 mois.	Egalité de répartition.	
3 mois à 4 mois ½	Egalité de répartition.	*Hausse* (62 p. 100 des sujets).

Nous concluions de l'examen des types les plus fréquents de réaction que d'une manière générale la castration a pour conséquence :

— *une hausse temporaire chez le mâle,* une *baisse temporaire chez la femelle,* des excrétions de **créatinine**, hausse et baisse se manifestant de 1 mois à 1 mois 1/2 après l'ablation des glandes génitales ;

— pour la **créatine**, on observe une *tendance marquée à la hausse de la créatinurie,* aussi bien chez le mâle que chez la femelle, mais les deux sexes se distinguent par la vitesse de réaction, *grande chez les mâles, lente chez les femelles.* Dans les 2 cas, l'hypercréatinurie est d'ailleurs temporaire. Mâles et femelles réagiraient ainsi qualitativement de la même manière à la castration, mais l'évolution de leur réaction dans le temps serait différente.

Les résultats obtenus d'autre part avec le nombre restreint d'animaux sur lesquels nous avons étudié la répartition azotée à la suite de la castration, montrent aussi une légère augmentation de la créatinurie, tant chez les mâles que chez les femelles, 15 à 20 jours après l'opération, augmentation transitoire puisque la créatinurie baisse à nouveau par la suite jusqu'à atteindre la valeur qu'elle avait préalablement :

Sujets	Avant l'opération		15 à 20 jours après		3 à 4 mois après	
	N créatinine par 100 g. (mg.)	N créatine par 100 g. (mg.)	N créatinine par 100 g. (mg.)	N créatine par 100 g. (mg.)	N créatinine par 100 g. (mg.)	N créatine par 100 g. (mg.)
5 mâles	1,4	0,32	1,5	0,40	1,5	0,30
8 femelles.....	1,3	0,23	1,3	0,37	1,3	0,30

Les variations de créatinine sont inexistantes dans un sexe comme dans l'autre.

Nous concluerons donc à une hausse passagère de la créatinurie après la castration.

4°) Valeur des coefficients d'oxydation protéique et purique.

Une fois passées en revue les modifications qui peuvent porter sur la grandeur de chacun des métabolismes particuliers il nous faut rechercher également si le caractère de chacun de ces métabolismes n'est pas touché par la castration, si les glandes sexuelles ont quelque chose à voir dans la faculté de l'organisme de

pousser plus ou moins loin l'oxydation des divers déchets azotés. Nous avons calculé dans le tableau II les coefficients d'oxydation protéique et purique :

$$\frac{\text{N urée}}{\text{N urée} + \text{N de } NH_3 + \text{N aminé}} \times 100 \quad \text{et} \quad \frac{\text{N allantoïne}}{\text{N allantoïne} + \text{N bases puriques}} \times 100$$

avant et après la castration. Les variations observées sont insignifiantes et ne permettent pas de conclure à une modification systématique, dans un sens ou dans l'autre, ce qui élimine l'hypothèse de Korenchevsky [49] à laquelle nous faisions allusion plus haut.

Dans le cas du *Rat castré à l'âge adulte*, on n'observe *aucune action vraiment marquée de la castration sur le catabolisme azoté*, ni au bout de 15 jours, ni au bout de 3 à 4 mois. La grandeur de la D.A.E.S. n'est absolument pas touchée. Il faut signaler pourtant, une légère tendance à la hausse de l'excrétion purique qui semblerait indiquer une action possible, plus fine, de la castration sur le catabolisme purique et qui reste à préciser. La créatinurie passe par une phase d'augmentation fugitive après l'opération.

B. — Castration des animaux impubères.

Observe-t-on une action quelconque dans le cas des animaux castrés avant la puberté, alors que l'organisme n'a pas encore été troublé par la mise en marche des fonctions sexuelles ?

Les rats, opérés à l'âge de 3 semaines, sont étudiés à l'âge adulte et peuvent se comparer, à la fois aux témoins normalement développés de même âge qu'eux, et aussi aux animaux castrés à l'âge adulte.

Le tableau d'ensemble III donne, pour chaque rat, les valeurs moyennes calculées pour des périodes de 8 jours.

Sur 7 frères de même âge, 6 ont été castrés. Sur ces 6, 2 seulement, ont, au bout de 4 à 5 mois, des poids égaux ou supérieurs à celui du frère témoin, intact ; 4 ont des poids inférieurs.

Dans les 2 portées étudiées, il y a seulement 2 femelles qui ont été toutes deux castrées ; il n'y a donc pas d'élément de comparaison pour celles-ci ; elles ont toutefois des poids bien inférieurs à ceux des mâles, normaux ou castrés.

Donc, dans l'ensemble, la castration pratiquée avant la puberté n'entraîne pas une augmentation de poids des animaux par rapport aux témoins d'âge identique.

1°) Grandeur de la dépense azotée globale.

L'excrétion azotée totale a été calculée par 100 g. d'animal pour chaque sujet. (Tabl. IV).

Les valeurs de l'excrétion azotée totale pour 7 mâles castrés avant la puberté et examinés 4 mois après, s'échelonnent entre 15,4 et 19,5 ; elles sont relativement homogènes ; le poids de ces rats varie de 180 à 228 g. Ces valeurs peuvent être comparées à celles données par 7 mâles normaux adultes :

Rats normaux adultes			Rats castrés avant la puberté		
Sujets	Poids (g.)	mg. N/ 100 g./24 h.	Sujets	Poids (g.)	mg. N/ 100 g./24 h.
L.....	300	19,5	VI.....	228	17,0
I.....	237	25,0	VIII.....	210	15,4
N.....	231	15,0	XI.....	205	17,4
IV.....	215	19,5	III.....	204	17,6
Ab.....	209	25,0	X.....	202	16,3
Ef.....	163	25,0	IX.....	197	18,1
G..... ...	162	17,5	VII.....	180	19,5

Dans l'ensemble, à poids égal, les rats castrés avant la puberté présentent entre individus des écarts plus faibles que ceux qu'on peut relever chez les rats normaux adultes. La dépense de ces derniers peut varier de 15,0 à 25,0 mg. N/100 g./24 h., pour des poids allant de 162 g. à 300 g.

La seule conclusion possible est que les valeurs obtenues sur les sujets castrés avant la puberté sont des valeurs faibles en général et ne comportent pas les chiffres plus élevés que l'on peut rencontrer chez les sujets normaux. Mais on ne peut affirmer par là qu'il y a une baisse de la D.A.E.S. D'autres facteurs ont pu jouer pour rendre plus homogènes ces valeurs : les sujets sont tous frères et du même âge, tandis que les animaux pris comme témoins sont d'origines et d'âges variés.

Ainsi donc, la castration faite avant la puberté, n'a, chez l'adulte, aucune action sur la grandeur de la dépense azotée.

Sandberg, Perla et Holly [87] ont vu, en revanche, chez des rats castrés avant la puberté mais examinés dans les premières semaines qui suivent l'opération, une augmentation de l'N total urinaire, laquelle serait d'ailleurs supportée par l'urée. Mais cette augmentation ne se maintient pas ; une fois un maximum atteint, l'excrétion azotée se met à diminuer et, 7 mois après l'opération,

elle semble s'être stabilisée à une valeur identique à celle des animaux castrés à l'âge adulte, valeur légèrement inférieure à celle des animaux normaux. D'après ces auteurs, il y aurait après la castration chez l'animal impubère et soumis à un régime protéique, une augmentation transitoire de l'excrétion azotée.

L'examen de travaux analogues faits par ailleurs à notre Laboratoire dans un tout autre but, ne nous permet pas de confirmer cette augmentation chez des rats castrés avant la puberté, examinés 20 jours après l'opération et soumis à l'inanition protéique. Nous avons relevé ces résultats dans le tableau V. On remarquera que s'il y a une variation, elle se fait dans le sens d'une diminution, tout au moins chez le mâle et en considérant les valeurs moyennes pour 4 animaux de poids comparables (29,6 mg. de N total/100 g. avant la castration, contre 26,7 20 jours après l'opération).

Chez la femelle, les valeurs moyennes ne montrent aucun changement. Il semble donc qu'il faille, là encore, conclure à une absence d'action de la castration sur la grandeur de la dépense azotée, quel que soit l'âge auquel cette opération a été pratiquée et quelle que soit la durée qui s'est écoulée depuis l'opération.

TABLEAU III. — *Action de la castration du Rat impubère sur la répartition des représentants urinaires du catabolisme azoté* (valeurs moyennes quotidiennes calculées pour des périodes de 8 jours).

Sujets	Poids (g)	Vol. urin. (cm^3)	N total (mg.)	N de NH_3 (mg.)	N urée (mg.)	N ac aminé (mg.)	N bases puriques (mg.)	N allant. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
(*) Sujets mâles normaux.										
I *a*	237	33	60,46	2,93	37,77	2,23	0,73	7,27	3,52	1,31
IV *b*	215	20	42,0	3,06	23,75	2,05	0,86	3,10	3,03	1,10
Sujets mâles adultes castrés avant la puberté.										
III *a*	204	26	36,07	1,51	19,28	1,71	0,62	4,50	3,03	0,82
VI *b*	228	36	38,91	1,71	21,67	1,85	0,70	5,37	3,50	0,73
VII *b*	180	24	35,15	2,17	21,52	1,52	0,56	2,97	2,28	0,81
VIII *b*	210	29	32,47	1,96	17,60	1,27	0,65	3,10	3,28	0,47
IX *b*	197	20	35,75	2,41	21,31	1,63	0,58	3,18	2,92	0,38
X *b*	202	23	33,05	1,98	17,36	2,42	0,81	3,82	3,40	0,20
XI *b*	205	24	35,73	2,30	24,0	1,86	0,85	4,07	3,18	0,15
Sujets femelles adultes castrés avant la puberté.										
II *a*	195	26	41,05	1,83	23,93	1,80	0,63	4,55	2,86	0,65
V *b*	132	20	24,95	1,87	11,37	1,53	0,28	3,62	1,85	0,68

(*) Il s'agit de 2 portées (a et b) du même père et de même âge.

TABLEAU IV. — *Action de la castration pratiquée avant la puberté sur la dépense azotée et ses éléments chez le Rat adulte.*

* Sujets N°	Dépense azotée totale (mg. N total par 100 g./24 h.)	Excreta puriques (mg. N déchets puriques par 100 g./24h)	Créatinine (mg. N créatinine par kg./24 h)	Créatine (mg. N créatine par kg./24 h.)
I ♂N.....	25	3,3	14,8	5,5
II ♀C.....	21	2,6	14,6	3,3
III ♂C.....	17,6	2,5	14,8	4,0
IV ♂N.....	19,5	1,8	14,0	5,1
V ♀C.....	18,9	2,9	14,0	5,1
VI ♂C.....	17,0	2,6	15,3	3,2
VII ♂C.....	19,5	1,8	14,3	4,5
VIII ♂C.....	15,4	1,7	15,6	2,2
IX ♂C	18,1	1,9	14,8	1,9
X ♂C.....	16,3	2,2	16,8	0,9
XI ♂C.....	17,4	2,4	15,5	0,7

(*) ♂ N = mâle normal ; ♂ C = mâle castré ; ♀ C = femelle castrée.

TABLEAU V. — *Action de la castration pratiquée avant la puberté, sur la dépense azotée totale du jeune Rat (valeurs moyennes quotidiennes pour des périodes de 6 jours).*

Sujet	Avant la castration			20 jours après		
	Poids (g.)	N total (mg,)	N total p. 100 g. (mg.)	Poids (g.)	N total (mg.)	N total p 100 g. (mg.)
			Mâles.			
G.....	38	11,4	30	77	21,4	27,7
O.....	39	10,5	26,9	76	21,4	28,1
D.....	33	12,7	38,4	79	23,1	29,2
E.....	35	8,1	23,1	83	18,3	22,0
Val. moyennes	**36**	**10,67**	**29,6**	**79**	**21,0**	**26,7**
			Femelles.			
A.....	31	9,0	29,0	73	19,0	26,0
B.....	35	10,0	28,5	80	26,4	33,0
C.....	33	9,3	28,1	80	21,8	27,2
K.....	34	8,9	26,2	54	13,5	25,0
Val. moyennes	**33**	**9,3**	**27,9**	**71**	**20,1**	**27,8**

TABLEAU VI. — *Action de la castration pratiquée avant la puberté, sur le rejet des corps créatiniques du jeune Rat* (valeurs moyennes quotidiennes pour des périodes de 6 jours).

Sujet	Créatinine						Créatine					
	avant la castration			20 jours après			avant la castration			20 jours après		
	Poids (g.)	N créatinine (mg.)	N créatinine p. kg. (mg.)	Poids (g.)	N créatinine (mg.)	N créatinine p. kg. (mg.)	Poids (g.)	N créatine (mg.)	N créatine p. kg. (mg.)	Poids (g.)	N créatine (mg.)	N créatine p. kg. (mg.)
						Mâles.						
G	38	0,44	11,5	77	0,81	10,5	38	0,29	7,6	77	0,77	10,0
O	39	0,50	12,8	76	0,76	10,0	39	0,22	5,6	76	0,55	7,2
D	33	0,30	9,0	79	0,86	10,8	33	0 29	8,7	79	0,68	8,6
E	35	0,34	9,7	83	0,78	9,4	35	0,23	6,5	83	0,92	11,0
Vol. moy.	36	0,39	10,07	79	0,80	10,1	36	0,25	7,1	79	0,73	9,2
						Femelles.						
A	31	0,32	10,3	73	0,74	10,1	31	0,21	6,7	73	0,67	9,1
B	35	0,35	10,0	80	0,74	9,25	35	0,23	6,5	80	0,77	9,6
C	33	0,30	9,9	80	0,75	9,37	33	0,24	7,2	80	0,49	6,1
K	34	0,42	12,3	54	0,59	10,9	34	0,24	7,0	54	0,52	9,6
Val. moy.	33	0,34	10,6	71	0,70	9,9	33	0,23	6,8	71	0,6	8,6

2°) Métabolisme purique.

Pour chaque animal (tabl. IV), la somme de l'N purique et de l'N allantoïque a été rapportée à 100 g. de poids du rat par 24 heures. Chez le mâle, pour 7 animaux castrés, on obtient une valeur moyenne de 2,1, les extrêmes allant de 1,7 à 2,6. Si l'on compare cette valeur à celle calculée pour 5 mâles normaux (tabl. II) : 2,6, avec des extrêmes allant de 1,8 à 3,4, on peut conclure à une légère diminution sous l'influence de la castration.

Si cette baisse est bien réelle et n'est pas le fait du hasard ni des variations individuelles, il faudrait donc admettre que la castration retentit sur le catabolisme purique d'une manière inverse, suivant que l'opération est faite avant ou après la puberté, c'est-à-dire suivant que les glandes sexuelles ont déjà fonctionné ou non. Il y a là un point à reprendre et à éclaircir.

3°) Métabolisme des corps créatiniques.

Les valeurs de l'N de la créatinine et de la créatine trouvées, ont été rapportées à 1 kg. de poids du corps (tabl. IV).

Créatinine. — La moyenne pour les mâles castrés est un peu plus élevée que pour les mâles normaux (15,3 contre 14,4) ; la même observation peut être faite chez la femelle (14,3 contre 12,8) mais dans ce cas le nombre des animaux étant très restreint, on ne peut tenir ces valeurs pour des moyennes réelles.

Tout ce que l'on peut dire, c'est que les valeurs trouvées chez les sujets castrés, se groupent toujours, dans la zone des valeurs élevées (14,3 à 16,8) sans que l'on puisse affirmer pour cela que la castration pratiquée avant la puberté entraîne une hausse de la créatinurie au-dessus de la normale.

Il n'en va pas de même si les animaux sont examinés immédiatement après l'opération, au bout de 20 jours par exemple. Nous avons relevé dans le tableau VI des valeurs trouvées par ailleurs au Laboratoire sur de jeunes rats castrés soumis à l'inanition protéique. Tant chez le mâle que chez la femelle (moyenne de 4 animaux), il y a une chute de la créatinine urinaire 20 jours après l'opération (10,1 contre 10,7 et 9,9 contre 10,6).

Créatine. — Les valeurs sont comme toujours très dispersées (tabl. IV). Notons pourtant qu'elles sont toutes considérablement plus basses que celles observées sur 29 animaux normaux, au niveau de la D.A.E.S. (Terroine, Lelu, Devrient, de la Bernardie et Chédru [101]). La castration pratiquée avant la puberté aurait donc diminué à longue échéance la créatinurie spontanée de l'adulte.

Ce n'est pas ce qu'on peut observer peu de temps après l'opération. En effet, des animaux castrés avant la puberté et examinés 20 jours après l'intervention (tabl. VI), présentent, au contraire, une augmentation de la créatinurie par rapport à la normale (moyennes de 4 animaux : 9,2 contre 7,1 pour les mâles ; et 8,6 contre 6,8 pour les femelles).

Les conclusions qu'on peut tirer de telles données restent très problématiques ; on voit, en tout cas, qu'une opération comme la castration peut avoir des effets immédiats et fugitifs qui sont tout à fait contraires à ceux qu'on peut observer plusieurs mois plus tard.

Cela explique pour une large part l'incohérence qui se dégage des résultats apportés par l'ensemble des travaux sur cette question. Dans le cas de la créatinurie que l'on a souvent pensé être

gouvernée par les glandes sexuelles, lesquelles exerceraient sur elle une action frénatrice, on voit, par exemple, le jeune qui vient d'être castré augmenter son excrétion de créatine. Il faudrait donc admettre que même à l'état latent, alors qu'elles n'ont pas encore fonctionné, les glandes sexuelles incomplètement développées exercent déjà leur action frénatrice. Mais l'hypercréatinurie ainsi provoquée est passagère, et au bout de quelques mois, on assiste au contraire à une chute très accentuée de la créatinurie, celle-ci étant bien inférieure à celle observée spontanément chez l'adulte. Que s'est-il passé ? un mécanisme compensateur est-il intervenu qui s'avèrerait plus puissant même que le mécanisme normal ?

4°) Valeur des coefficients d'oxydation protéique et purique.

Il ne se dégage rien de significatif de la considération des coefficients d'oxydation, aussi bien protidique que purique :

	Sujets normaux		Sujets castrés								
	I ♂	IV ♂	II ♀	III ♂	V ♀	VI ♂	VII ♂	VIII ♂	IX ♂	X ♂	XI ♂
Coefficient d'oxydation protidique	76	84	86	85	76	89	85	84	84	79	85
Coefficient d'oxydation purique..	90	78	87	87	92	88	83	82	84	82	82

Le coefficient d'oxydation protidique présente, dans le cas des animaux castrés avant la puberté, des extrêmes qui s'échelonnent entre 76 et 89, ce qui ne peut passer pour des écarts supérieurs aux écarts individuels normaux.

⁂

La castration n'a certainement pas une action considérable sur la grandeur d'aucun des éléments du catabolisme azoté.

— Chez l'animal castré à l'âge adulte on n'observe aucune variation de la D.A.E.S., ni au bout de 15 jours, ni au bout de 3 à 4 mois. On voit simplement une hausse très légère du rejet des composés puriques. Les modifications enregistrées sur l'excrétion de créatinine sont insignifiantes ; il semble y avoir une augmentation transitoire de la créatinurie.

— Lorsque l'animal est castré avant la puberté et examiné à l'âge adulte, on ne voit aucune modification marquée de la D.A.E.S. et on enregistre en même temps une faible diminution de l'excrétion purique. Du côté du métabolisme créatinique, on assiste à une diminution à longue échéance de la créatinurie de l'adulte, s'accompagnant d'une hausse vraisemblable de l'excrétion de créatinine.

Il semble qu'il en aille tout autrement si l'on considère les effets immédiats de la castration sur le jeune, puisque, dans ce cas, on assiste à une hypercréatinurie qui va de pair avec une hausse de la créatinine.

L'ensemble de ces variations est d'un ordre de grandeur très faible ; celles-ci ne présentent en outre aucun caractère d'absolue nécessité. On peut donc dire que, pratiqué avant ou après la maturité sexuelle, l'enlèvement des gonades n'a vraisemblablement aucune action marquée sur la grandeur du catabolisme azoté. Il ne peut en tout cas s'agir d'un phénomène quantitativement important ; si un retentissement quelconque existe, il faut penser plutôt à une action qualitative d'orientation de certains corps vers l'une ou l'autre catégorie de déchets. C'est ce qui semble avoir lieu, par exemple, pour le rejet des excreta puriques. Il s'agirait donc d'une conséquence plus fine dont l'étude demanderait à être reprise par une autre voie.

Un des écueils du genre de recherches entreprises ici, c'est qu'elles ne permettent pas, — moins qu'aucune autre étude biologique — de mettre en évidence des conséquences d'une régularité mathématique. On trouve difficilement deux animaux qui réagissent de la même façon et il est impossible de prévoir quelle sera la réaction de tel ou tel sujet. Il faut croire qu'en considérant les phénomènes de métabolisme dans leur rapport intime avec les divers systèmes hormonaux et en particulier avec le système endocrine sexuel, on se trouve sans doute atteindre à l'une des caractéristiques, non plus de l'espèce, mais de l'individu ; on se heurte à ce qui constitue le tempérament propre à chaque sujet. Il devient alors illusoire d'espérer tirer des règles générales de l'examen d'un ensemble d'individus.

Sandberg, Perla et Holly [87] pensent que les conséquences de la castration ne seraient tangibles qu'au cours de la période de croissance la plus active de l'organisme ; il faudrait donc l'étudier uniquement chez le jeune impubère, immédiatement après l'opération. Arrivé à l'âge adulte, l'animal castré avant la puberté serait tout à fait comparable à l'animal castré à l'âge adulte. Il semble qu'au bout d'un certain temps après l'opération, il se crée dans l'organisme un état d'équilibre nouveau.

C'est ce qu'on voit aussi chez l'animal castré à l'âge adulte : les quelques modifications observées paraissent assez fugaces comme si elles n'étaient le fait que du bouleversement momentané de l'organisme qui réussit toujours à se créer un nouvel équilibre. Entre le moment où se dispersent les derniers effets des hormones sexuelles présentes dans le sang et celui où entrent en jeu des mécanismes compensateurs, y a-t-il place pour l'observation d'un phénomène qui soit une conséquence directe de la castration ?

En tout cas, pour autant que l'ablation des gonades ayant déjà fonctionné ou non, réalise une suppression des hormones sexuelles, il ne semble pas que la privation de celles-ci ait un retentissement quelconque sur la grandeur du catabolisme azoté.

Conclusions.

— La castration n'a, dans l'ensemble, aucun effet marqué sur la grandeur et la répartition des divers éléments de la dépense azotée endogène spécifique.

— Chez le Rat castré à l'âge adulte, on n'observe aucune modification sensible de la D.A.E.S. qui soit imputable à l'opération. On constate une tendance à la hausse de l'excrétion purique. Rien de spécial sur la créatinine, mais une augmentation transitoire de la créatinurie.

— Chez le Rat castré avant la puberté et examiné à l'âge adulte, on n'observe également aucune modification sensible de la D.A.E.S., mais une faible diminution de l'excrétion purique. La créatinurie spontanée semble abaissée, en même temps que la créatininurie paraît, au contraire, avoir augmenté.

CHAPITRE II.

CONSÉQUENCES DE LA SURCHARGE EN HORMONES SEXUELLES SUR LE CATABOLISME AZOTÉ.

Objet du travail.

Etude sur des rats adultes, placés dans des conditions identiques réalisées par la mise au niveau minimum de la dépense azotée endogène spécifique, de l'action respective des hormones sexuelles sur la dépense azotée globale et sur chaque type de catabolisme (protidique, purique et créatinique). Chaque hormone a été expérimentée sur le sexe dont on prétend qu'elle est spécifique.

Marche des expériences. — Chacun des types d'essai a comporté une analyse des urines pendant une prépériode de 4 jours, puis pendant une période principale de 8 jours au cours de laquelle ont lieu les injections, enfin pendant une postpériode de 8 jours. Les injections ont toujours été faites par voie intrapéritonéale, la durée d'une expérience de catabolisme étant incompatible avec un mode d'administration plus lent du produit ; nous avons espéré réaliser ainsi une surcharge massive et brutale dont les conséquences puissent s'observer au cours des 3 semaines que durent nos expériences.

Résultats. — Les résultats rapportés ici sont toujours des valeurs moyennes calculées pour chacune des périodes. On examinera successivement le cas des diverses hormones.

I. — Hormone dite mâle : testostérone.

Le produit, utilisé sur des rats mâles, est la testostérone sous sa forme la plus active de propionate de testostérone en solution huileuse (Perandrone Ciba).

Des doses croissantes d'hormone ont été essayées, allant d'une dose totale de 8,75 mg. en 7 jours à 40 mg. en 8 jours.

1°) Volume urinaire (Tabl. II).

Rapporté à 100 g. de poids par 24 heures, le volume urinaire

est légèrement abaissé au moment des injections. Le fait est d'autant plus manifeste qu'en examinant les volumes urinaires jour après jour, on voit, surtout pour les doses fortes, ceux-ci remonter pendant la postpériode, sitôt que les injections ont cessé. Mais cette variation est peu de chose au point de vue quantitatif. Peut-être faut-il l'attribuer à la diminution de l'excrétion rénale de divers électrolytes que signalent Thorn et Engel [104] chez le Chien normal sous l'influence des hormones sexuelles et plus particulièrement du propionate de testostérone.

2°) Poids.

La considération des valeurs moyennes rapportées ici (Tabl. I) ne révèle aucune variation anormale de poids : celui-ci baisse régulièrement et progressivement, comme il le fait toujours au cours d'une expérience d'inanition protéique.

Mais lorsqu'on examine le procès-verbal de chaque expérience, on remarque qu'au début des injections il y a une légère augmentation de poids que traduit la courbe du poids en fonction de la durée :

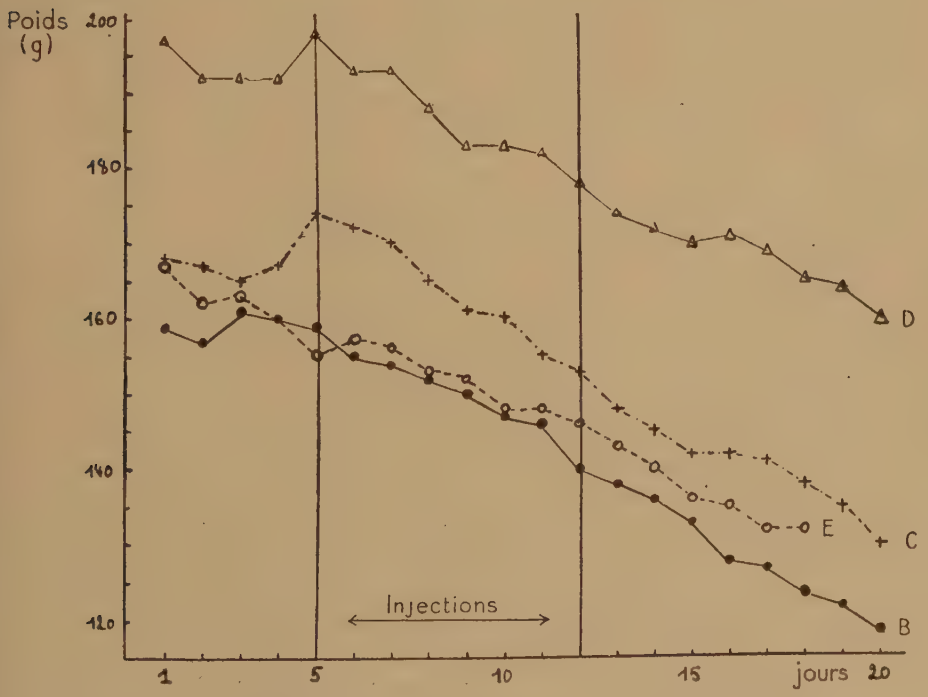


Figure 1. — *Fluctuations du poids des rats traités au propionate de testostérone, en fonction de la durée de l'expérience.*

TABLEAU I. — *Conséquences de la surcharge en propionate de testostérone sur la répartition des représentants urinaires du catabolisme azoté.* (Valeurs moyennes quotidiennes pour des périodes de 4 à 8 jours).

Température variant de 11 à 13° Sujet		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N total (mg.)	N de NH_3 (mg.)	N urée (mg.)	N ac. am. (mg.)	N bases pur. (mg.)	N allant. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
Injection : 8 mg. 75 en 7 jours											
E	Prépériode	163	28	40,25	4,62	19,25	1,58	0,62	6,90	2,15	1,49
	Per. fond.	151,8	24	32,12	3,71	14,47	1,20	0,57	6,10	2,04	1,09
	Postpériode	136	21	36,25	3,26	16,81	1,22	0,52	5,80	1,83	1,64
F	Prépériode	154,5	31	32,75	3,97	13,58	1,25	0,50	6,75	1,96	1,55
	Per. fond.	147,5	22	26,12	2,62	11,12	1,26	0,38	6,02	1,84	0,55
	Postpériode	133,8	18	29,25	2,20	14,32	1,26	0,40	4,70	1,67	1,09
Injection : 20 mg. en 8 jours											
B	Prépériode	159	29	33,50	3,90	13,02	1,63	0,57	7,10	2,06	1,15
	Per. fond.	150	16	33,37	4,28	14,40	1,55	0,60	6,97	1,95	0,89
	Postpériode	128	19	41,50	3,75	22,43	1,53	0,52	6,75	1,64	2,67
C	Prépériode	166,7	32	36,50	4,62	13,68	2,09	0,77	7,55	2,27	2,94
	Per. fond	163,7	20	33,25	3,53	14,33	1,67	0,65	7,12	2,02	1,63
	Postpériode	140	18	43,75	3,82	22,26	1,40	0,41	6,70	1,76	3,47
Injection : 40 mg. en 8 jours											
D	Prépériode	193	35	42,40	3,77	19,17	1,91	0,72	8,18	2,73	2,29
	Per. fond.	187	23	37,87	3,82	16,02	1,72	0,55	7,09	2,67	2,06
	Postpériode	168	24	46,50	3,92	25,01	1,75	0,38	7,57	2,21	2,55

Le premier jour des injections la courbe remonte, surtout pour les doses de 20, 40 mg. Puis après cette sorte de mouvement de surprise, la chute de poids reprend son cours. C'est une répercussion immédiate et très fugace : les injections ont beau continuer, l'amélioration de poids ne se maintient pas.

Cette augmentation de poids sous l'action des androgènes a été signalée par Kenyon [45] sur l'homme eunuchoïde où elle serait considérable puisqu'elle atteint 1,5 kg. à 2 kg. en 10 jours et 4,5 kg. à 8,5 kg. en 28 à 64 jours. Mais elle est bien moindre, d'après Kenyon, Knowlton, Sandiford, Koch et Lotwin [46] chez l'Homme normal. Des recherches de Coffmann et Koch [25], sur le Rat, aboutissent au même résultat : la réaction est toujours plus marquée chez le castrat que chez le sujet normal. Dans les deux cas précédents, il s'agit d'expériences faites à un régime ordinaire comportant des protéines. Nous avons vu qu'un phénomène de même sens, mais moindre et fugitif, s'observe sur des rats placés au niveau de leur dépense azotée spécifique. Peut-être la faible ampleur du phénomène, dans ce cas, est-elle due au fait que nous opérons sur des sujets normaux : il est possible que de tels sujets, ayant à leur disposition leur propre hormone, ne savent que faire du surplus que nous leur apportons, dont sans doute une très petite partie peut agir.

Il est vraisemblable aussi que les phénomènes de désagrégation de l'organisme déclenchés par l'inanition protéique l'emportent sur le gain produit par l'hormone mâle, masquant ainsi plus ou moins son action.

A quoi correspond en définitive cette augmentation de poids purement temporaire, comme l'ont vu également Coffmann et Koch [25] qui indiquent que le poids ne se maintient pas à son niveau élevé pendant toute la durée des injections ? Kenyon [45] voit aussi le poids diminuer sitôt que cessent les injections.

On pourrait penser à un simple coup de fouet sur l'appétit. Kenyon signale effectivement une grande augmentation d'appétit chez un eunuchoïde traité au propionate de testostérone. Nous n'avons pas remarqué que nos rats aient mangé davantage pendant la période des injections.

On pourrait penser aussi qu'il s'agit d'une simple rétention d'eau. On sait, en effet, d'après Thorn et Harrop [105] que les hormones sexuelles ont toutes un effet de rétention d'eau et de sels, la testostérone exerçant d'ailleurs une action moindre que celle de la progestérone ou de l'oestradiol. Kenyon observe effectivement un gonflement de la face et de l'oedème des chevilles chez 2 eunuchoïdes sur 4, traités au propionate de testostérone.

TABLEAU II. - *Conséquences de la surcharge en propionate de testostérone sur :*

Sujet	Dose	Dépense azotée totale (N tot. mg/ 100 g. /24 h.)		Volume urinaire (cm^3 urine/ 100 g./24 h.)		Rejet excreta puriques (mg. N déchets pur./100 g./24 h.)		Rejet créatinine (mg. N créatinine/kg./24 h.)				Rejet créatine (mg. N créatine/kg./24 h.)			
		Moyenne des pré et post périodes	période fondamentale	Moyenne des pré et post périodes	Période fondamentale	Moyenne des pré et post périodes	Période fondamentale	Pré période	Post période	Moyenne des 2	Période fondamentale	Pré période	Post période	Moyenne des 2	Période fondamentale
E	8 mg. 75	25,6	21,1	16,4	15,7	4,6	4,3	13,1	13,4	13,2	13,4	9,1	12,0	10,5	7,1
F	8 mg. 75	21,5	17,7	16,6	14,9	4,2	4,4	12,6	12,4	12,5	12,4	10,0	8,1	9,0	3,7
B	20 mg.	26,2	22,2	16,7	10,6	5,2	5,0	12,6	12,9	12,7	12,1	7,2	20,8	14,0	5,9
C	20 mg.	26,5	20,3	16,3	12,2	5,0	4,7	13,6	12,5	13,0	12,3	17,7	24,7	21,2	9,9
D	40 mg.	24,6	20,2	16,1	12,2	4,6	4,0	14,1	13,1	13,6	14,2	11,8	15,1	13,3	11,0

La légère baisse du volume urinaire que nous observons au moment des injections parlerait bien en faveur de cette hypothèse. Mais que se passe-t-il du côté de l'azote ?

3°) Grandeur de la dépense azotée globale (tabl. II).

Pour toutes les doses utilisées et sur chacun des sujets, il y a une chute nette de l'excrétion de l'azote total au moment des injections, avec remontée pendant la postpériode ; fait digne de remarque, pour les doses fortes, l'N total monte pendant la postpériode bien au-delà de sa valeur primitive. De sorte que s'il y a un gain d'azote pendant les injections, celui-ci se trouve dilapidé et avec usure par la suite.

Mais il est certain qu'au moment des injections, il y a une diminution nette de la dépense azotée spécifique. En rapportant cette dépense pendant la période expérimentale à celle de la moyenne des pré et postpériodes, on note dans chaque cas une chute de 15 à 20 p. 100 ; la dose la plus faible a exactement autant d'effet que la dose la plus forte qui est 5 fois plus élevée. L'augmentation de poids va donc de pair avec une réduction de la dépense ; comme l'amélioration du poids, celle-ci est un mouvement de surprise : l'examen des protocoles d'expérience montre que c'est pendant les 3 ou 4 premiers jours des injections que l'action se fait le mieux sentir ; par la suite, les injections continuant, l'azote total a tendance à remonter comme si l'action frénatrice s'épuisait ; enfin, lorsque les injections ont cessé, l'N total atteint des valeurs qui peuvent dépasser celles de la prépériode.

Contrairement aux affirmations de certains auteurs, le sujet normal peut donc réagir à l'hormone mâle, tout comme le castrat, par une diminution de sa dépense azotée.

4°) Répartition des éléments de la D.A.E.S.

A) *Catabolisme protéique.* — L'examen du tabl. III révèle que les variations de la D.A.E.S. sont accompagnées de variations de même sens de l'ensemble des représentants du catabolisme protéique. Dans tous les cas, la chute de la D.A.E.S. va de pair avec une diminution du catabolisme protéique. Le fait est surtout frappant quand on considère l'excrétion de l'N de l'urée (tabl. I) qui est considérablement abaissée pendant la période des injections et qui remonte pendant la postpériode, souvent même bien au-delà de sa valeur primitive, tout comme le fait l'excrétion de l'azote total. C'est ce qu'avaient déjà vu Kenyon, Sandiford, Bryan, Knowlton et Koch [46 *bis*] d'une part, et Kochakian

et Murlin [48] de l'autre ; pour eux, la chute de l'N total rejeté porte sur la fraction urée.

En fait, les variations du catabolisme protidique sous l'action des injections de testostérone sont bien de même sens que celles de la D.A.E.S., mais de très faible amplitude, ce qui prouve que d'autres éléments doivent aussi être modifiés.

B) *Catabolisme purique.* — En fait, le catabolisme purique ne semble pas avoir été touché d'une manière significative par les injections de testostérone. Tout au plus peut-on remarquer une certaine tendance à la baisse pendant la période expérimentale, dans 3 cas sur 5, mais c'est une variation infime. Il ne faut pas être dupe de l'augmentation du catabolisme purique observée lorsqu'on rapporte la somme de ses éléments à l'azote total ; elle montre simplement la constance du rejet des corps puriques par rapport à un azote total qui a diminué. La légère baisse enregistrée peut être le fait des variations de même sens du catabolisme protidique.

C) *Créatinine.* — Le rejet de créatinine (Tabl. III) se maintient constant ; l'augmentation observée lorsqu'on rapporte cette excrétion à celle de l'N total, n'est, là encore, qu'une illusion : l'N total diminuant, la créatinine qui ne bouge pas a l'air d'augmenter. Cette constatation corrobore les résultats de Kenyon [45], de Kochakian et Murlin [48] et de Williamson et Gullick [109] qui, chez le Lapin, ne voient aucune modification de la créatinine urinaire, ni de la créatinine sanguine après injection d'androgènes.

D) *Créatine.* — Il n'en va pas de même de l'excrétion de créatine, toujours considérablement abaissée au moment des injections, qu'on la rapporte au poids (Tabl. II), ou même à l'N total rejeté (Tabl. III), ce qui prouve que la part prise par le catabolisme de la créatine dans la dépense totale a diminué par rapport à une D.A.E.S. elle-même diminuée.

Par rapport au poids, pour des doses de 8,5 mg. à 20 mg., on observe des chutes allant de 30 à 60 p. 100 pendant la période des injections ; pour une dose de 40 mg., la chute est moindre, de l'ordre de 20 p. 100 seulement, et la part prise par le catabolisme de la créatine dans la dépense totale est restée la même.

En général, tout comme pour le catabolisme protéique il y a une remontée pendant la postpériode où la créatine atteint souvent une valeur bien supérieure à ce qu'elle était à l'origine. Nos résultats se trouvent confirmer, pour le métabolisme endogène spé-

TABLEAU III. — *La part des divers types de métabolisme dans la dépense azotée totale.*

	Dépense azotée totale (N total mg /100 g)	Métabolisme protidique [N urée + N aminé + N de NH_3] en p. 100 de N total	Métabolisme purique [N allantoïne + N purique] en p. 100 de N total	Métabolisme des corps créatiniques	
				Créatinine en p. 100 de N total	Créatine en p. 100 de N total
Rat E (8,75 mg.).					
Prépériode	24,6	63,2	18,6	5,3	3,7
Postpériode.....	26,6	58,8	19,6	5,0	4,5
Moyenne.....	25,6	61	19,1	5,1	4,1
Période principale..	21,1	60	18,4	6,3	3,3
Différence.....	— 4,5	— 1	— 0,7	+ 1,2	— 0,8
Différence en p. 100.	—21,3	— 1,6	— 3,6	+23,5	—19,5
Rat F (8,75 mg.).					
Prépériode	21,1	72,6	22,1	5,9	4,7
Postpériode.....	21,8	60,7	17,4	5,7	3,7
Moyenne.....	21,4	66,6	19,7	5,8	4,2
Période principale..	17,7	57,4	24,4	7,0	2,1
Différence.....	— 3,7	— 9,2	+ 4,7	+ 1,2	— 2,1
Différence en p. 100.	—17,2	—13,8	+23,8	+20,6	—50
Rat B (20 mg.).					
Prépériode	21,0	55,3	22,8	6,1	3,4
Postpériode.....	32,4	66,7	17,5	3,9	6,4
Moyenne.....	26,7	61	20,1	5,0	4,9
Période principale..	22,2	60,6	22,6	5,8	2,6
Différence.....	— 4,5	— 0,4	+ 2,5	+ 0,8	— 2,3
Différence en p. 100.	—16,8	— 0,65	+12,4	+16	—46,9
Rat C (20 mg.).					
Prépériode	21,9	55,8	22,7	6,2	8,0
Postpériode.....	31,2	62,8	16,2	4,0	7,9
Moyenne.....	26,5	59,3	19,4	5,1	7,8
Période principale..	20,3	58,7	23,3	6,0	4,9
Différence.....	— 6,2	— 0,6	+ 3,9	+ 0,9	— 2,9
Différence en p. 100.	—23,3	— 1	+20,1	+17,6	—37,1
Rad D (40 mg.).					
Prépériode	21,9	58,6	20,9	6,4	5,3
Postpériode.....	27,5	55,9	17,3	4,7	5,4
Moyenne.....	24,7	62,2	19,1	5,5	5,35
Période principale..	20,2	56,9	20,1	7,0	5,4
Différence.....	— 4,5	— 5,3	+ 1	+ 1,5	0
Différence en p. 100.	—18,2	— 8,5	+ 5,7	+27,2	0

cifique, ceux de tous les auteurs à l'exception de Beard : sur des animaux placés au régime protéique, les androgènes ont une action inhibitrice sur la créatinurie. Cette action est immédiate, mais aussi passagère : elle ne s'observe que pour les premières injections. Lorsque celles-ci continuent la créatine tend à remonter ; lorsqu'elles cessent, la créatine augmente et atteint des valeurs considérables. C'est ce qui explique sans doute la contradiction entre Beard et les autres auteurs : le mécanisme inhibiteur de la créatinurie déclenché par la testostérone, est de courte durée ; au bout d'un certain temps, il cède à un mécanisme inverse et la créatine augmente. Nous pensons toutefois que l'action spécifique de l'hormone mâle sur la créatinurie est la première observée : l'inhibition ; l'augmentation qui peut apparaître ensuite n'est que le fait du dérèglement survenu dans l'organisme.

Pour une fois, le processus qui intervient ici le fait en diminuant l'excrétion de créatine, phénomène extrêmement rare, puisque jusqu'à présent toute intervention semblait capable au contraire de déclencher un mécanisme producteur de créatine, à tel point que la créatinurie apparaissait comme une réaction banale obligatoire à tout facteur de trouble : qu'il s'agisse d'une action pharmacologique ou d'une réponse à des facteurs nuisibles tels que le froid. Il n'y a donc pas de doute qu'on se trouve en présence ici d'une action vraiment spécifique de l'hormone mâle et qui va permettre par la suite d'entrevoir certains aspects du métabolisme de la créatine.

Il ne faut pas, néanmoins, exagérer son importance puisque cette action frénatrice s'épuise au bout de peu de temps et fait place à une hypercréatinurie. Sans doute s'agit-il d'un mécanisme très fin et très fragile, facilement bloqué par un excès de la substance.

Peut-on parler d'une action directe de l'hormone mâle sur la créatinurie ? On ne peut encore l'affirmer puisqu'une fois de plus on voit l'excrétion de créatine suivre un mouvement parallèle à celui du catabolisme protéique. Si tout accroissement du métabolisme protéique est la cause de toute apparition ou augmentation de la créatinurie, il semble bien aussi, tout au moins dans ce cas, que la diminution observée sur la créatinurie aille de pair avec une diminution du catabolisme protéique. On remarque lorsque l'expérience se poursuit que l'augmentation de créatine qui survient alors, accompagne une augmentation du catabolisme protéique. Il se peut donc que ce soit par l'intermédiaire de son action sur le catabolisme protéique que la testostérone touche le métabolisme de la créatine.

5°) Caractères du catabolisme protéique et purique.

Aucun des coefficients caractéristiques des deux catabolismes, coefficient d'oxydation protidique et coefficient d'oxydation purique, ne témoigne d'une influence quelconque de la surcharge en testostérone (Tabl. IV). Aucune modification systématique n'est observable : les processus qui aboutissent à la formation des produits usés restent indifférents à la surcharge en hormone mâle.

TABLEAU IV. — *Conséquences de la surcharge en propionate de testostérone sur les coefficients d'oxydation protéique et purique.*

Sujet	Dose		Coefficient d'oxydation protéique	Coefficient d'oxydation purique
E	8 mg.,5	Moyenne des pré et postpériodes..	77	91
		Période fondamentale	74	91
		Différence	— 3	0
F	8 mg.,5	Moyenne des pré et postpériodes..	76	92
		Période fondamentale	74	94
		Différence	— 2	+ 2
B	20 mg.	Moyenne des pré et postpériodes..	76	92
		Période fondamentale	71	92
		Différence	— 5	0
C	20 mg.	Moyenne des pré et postpériodes..	75	92
		Période fondamentale	74	91
		Différence	— 1	— 1
D	40 mg.	Moyenne des pré et postpériodes..	79	93
		Période fondamentale	74	92
		Différence	— 5	— 1

***

Avec le propionate de testostérone donné en surcharge à un organisme mâle normal, on assiste à une action de suprise, fugace et transitoire, de freinage sur le catabolisme azoté, freinage qui s'épuise au bout de peu de temps pour donner lieu à une action exactement inverse. Cette action inhibitrice qui s'observe avec les doses les plus faibles que nous avons utilisées, n'est absolument pas renforcée par l'emploi de doses plus fortes. C'est ce qu'ont vu également Kochakian et Murlin [48] : au-dessus d'une certaine proportion, l'hormone est inutile et sans effet. Il existe sans doute un mécanisme régulateur chargé de rendre inopérant l'excès d'hormone. Nous avons cru remarquer que la dose la plus forte a, au contraire, moins d'effet que les

doses plus faibles ; il semble qu'avec une dose forte on bloque immédiatement un mécanisme qui ne se bloque que progressivement avec les doses plus faibles.

Conclusions.

La surcharge de l'organisme mâle normal en propionate de testostérone provoque une action très nette sur le catabolisme azoté :

1°) diminution immédiate de la D.A.E.S. qui va de pair avec une augmentation de poids et une diminution du catabolisme protidique ;

2°) diminution parallèle du catabolisme de la créatine.

Tous ces phénomènes sont transitoires : ils sont inversés sitôt que les injections cessent et tendent même déjà à se ralentir avant la fin de l'administration du produit.

II. — Hormones dites femelles : oestradiol et progestérone.

Oestradiol.

Le produit utilisé sur des rats femelles a été le benzoate d'oestradiol ou benzoate de di-hydro-folliculine en solution huileuse (Benzogynoestryl Roussel).

Des quantités croissantes d'hormone ont été employées, allant d'une dose totale de 350 Unités internationales injectées en 4 jours, à celle de 350.000 Unités injectées en 7 jours. Dans une première série (350 Unités) l'injection a été faite par voie sous-cutanée, mais dans tous les autres essais, il s'agit d'injections intra-péritonéales.

1°) Volume urinaire (tabl. VI).

Rapporté au poids de l'animal le volume urinaire baisse toujours au moment des injections. C'est d'autant plus net que si l'on examine les volumes jour après jour on voit ceux-ci augmenter pendant la postpériode lorsque les injections ont cessé, plus particulièrement pour les doses supérieures à 900 Unités. Sans doute faut-il invoquer ici encore une action rénale de cette hormone, action de rétention d'eau et de sels, qui d'après Thorn et Harrop [105] est plus forte avec l'oestrone qu'avec toutes les autres hormones sexuelles.

2°) Poids.

L'examen des valeurs moyennes ne révèle aucune conséquence remarquable sur le poids : celui-ci baisse progressivement comme il le fait au cours d'une inanition protéique prolongée. Il ne semble pas être affecté d'une manière particulière par la surcharge en oestradiol, aussi forte soit-elle. L'examen jour après jour des valeurs expérimentales révèle une accélération de la chute de poids pendant les premiers jours des injections, chute qui se ralentit et reprend son cours normal quand les injections cessent :

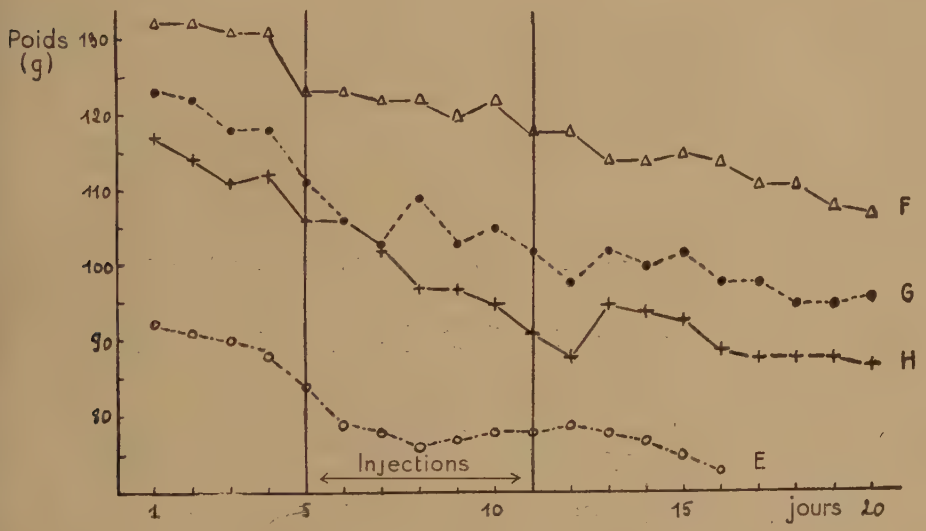


Figure 2. — *Fluctuations du poids des rats traités au benzoate d'oestradiol, en fonction de la durée de l'expérience.*

3°) Grandeur de la dépense azotée globale.

Pour les doses faibles et les doses moyennes (350, 9.000, 11.500 Unités) on n'observe aucune variation caractéristique de la D.A.E.S. : celle-ci baisse très légèrement et progressivement comme il est de règle au cours d'une expérience prolongée comportant un régime sans azote. Mais pour les doses fortes (35.000, 350.000 Unités) quelque chose doit être touché dans l'organisme, car on assiste à un phénomène inverse : l'excrétion azotée totale augmente pendant la période des injections ; suivant les sujets, cette augmentation varie de 13 à 48 p. 100. L'N total diminue à nouveau pendant la postpériode. Une fois de plus, cette réaction

TABLEAU V. — *Conséquences de la surcharge en benzoate d'oestradiol sur la répartition des représentants urinaires du catabolisme azoté.* (Valeurs moyennes pour des périodes de 4 à 8 jours).

Sujet		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N total (mg.)	N de NH_3 (mg.)	N urée (mg.)	N ac. am. (mg.)	N bases pur. (mg.)	N allant. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
Injection : 350 Unités en 4 jours.											
L T = 13°	Prépériode .	148	23,5	40,0	3,7	18,8			6,80	1,70	1,79
	Pér. fondam.	140	22,5	32,0	3,97	13,58			6,15	1,53	1,55
	Postpériode.	133	19,8	27,0	3,36	11,54			6,40	1,45	0,70
M T = 13°	Prépériode .	130	24	39,5	4,0	18,69			6,45	1,50	1,17
	Pér. fondam	126,5	19,5	31,75	3,57	15,42			5,75	1,44	0,83
	Postpériode.	117	20,3	24,45	2,93	12,46			5,0	1,40	0,50
N T = 13°	Prépériode .	123	25	41,5	4,10	24,58			6,55	1,34	1,57
	Pér. fondam.	118	17	34,25	3,25	19,0			5,55	1,15	1,07
	Postpériode.	107	17	26,16	4,30	12,63			5,07	1,12	0,48
Injection : 9.000 Unités en 6 jours.											
A T = 10°	Prépériode .	117	34,5	31,60	3,69	13,54	2,15	0,60	6,64	1,17	1,84
	Pér. fondam.	113	19	24,62	2,62	11,09	1,77	0,58	6,22	1,05	0,97
	Postpériode.	109	21	24,0	2,90	9,66	1,81	0,32	5,70	1,11	1,06
B T = 10°	Prépériode .	114	29	28,35	3,37	10,67	2,03	0,48	7,44	1,34	1,29
	Pér fondam.	106	16,4	25,62	2,75	11,43	1,90	0,39	6,17	1,11	0,77
	Postpériode.	96	19	22,70	2,67	9,13	1,81	0,69	5,95	1,11	0,48
Injection : 11.500 Unités en 7 jours.											
C T = 10°	Prépériode .	117	27	30,10	4,16	12,79	2,03	0,61	6,69	1,16	1,63
	Pér. fondam.	105,5	16	27,87	3,0	13,37	2,21	0,37	5,17	1,01	1,09
	Postpériode.	98,7	19,5	22,75	3,22	9,58	1,88	0,35	5,45	1,02	0,69
D T = 10°	Prépériode .	126	27	30,35	3,46	12,41	1,73	0,45	7,69	1,29	1,62
	Pér. fondam.	114	12,4	26,0	2,81	11,50	2,09	0,37	5,90	1,09	0,97
	Postpériode.	101	15	28,0	3,27	12,78	1,92	0,32	6,40	1,16	0,67
— Injections : 35.000 Unités en 7 jours.											
E T = 8 à 10°	Prépériode .	90	20	22,35	2,61	9,66	2,44	0,34	4,89	0,80	0,69
	Pér. fondam.	78	13	23,25	2,53	11,68	1,81	0,50	3,95	0,66	0,84
	Postpériode.	75	17	19,0	2,32	8,11	—	0,38	4,15	0,58	0,50
G T = 8 à 10°	Prépériode .	120	27	36,55	4,74	19,74	2,09	0,70	6,50	1,36	1,51
	Pér. fondam.	104	14	42,37	3,28	25,80	2,03	0,47	4,65	1,08	1,69
	Postpériode.	98	20	23,57	2,65	11,40	1,80	0,43	4,97	0,94	0,88
H T = 8 à 10°	Prépériode .	113	27	25,42	2,96	10,91	1,72	0,53	4,90	1,12	1,37
	Pér. fondam.	97	10,8	28,62	2,73	13,82	1,87	0,39	3,95	0,85	1,39
	Postpériode.	90	18,5	21,15	1,76	9,98	1,53	0,37	4,50	0,79	1,05
Injection : 350.000 Unités en 7 jours.											
F T = 8 à 10°	Prépériode .	131,5	30	34,05	3,72	13,85	2,54	0,31	7,13	1,49	1,29
	Pér. fondam.	120	17	36,87	4,85	17,75	2,31	0,52	5,57	1,21	1,94
	Postpériode.	111	20,5	31,50	3,63	17,45	2,09	0,40	5,37	1,08	1,53

TABLEAU VI. — *Conséquences de la surcharge en benzoate d'oestradiol sur :*

Sujet	Dose (Unités)	Dépense azotée totale (N tot. mg./100 g./24 h.)		Volume uriuaire (cm³ urine/100 g./24 h.)		Rejet excreta puriques (mg. N déchets pur./100 g./24 h.)		Rejet créatinine (mg. N créatinine/kg/24 h.)				Rejet créatine (mg. N créatine/kg/24 h.)			
		Moyenne des pré et post périodes	Période fondamentale	Moyenne des pré et post périodes	Période fondamentale	Moyenne des pré et post périodes	Période fondamentale	Pré période	Post période	Moyenne des 2	Période fondamentale	Pré période	Post période	Moyenne des 2	Période fondamentale
						N allantoïne uniquement									
L	350	23,9	22,8	15,4	16,0	4,8	4,3	11,4	10,9	11,1	10,9	12,0	5,2	8,6	11,0
M	350	25,9	25,0	17,8	15,4	4,8	4,4	11,5	11,9	11,7	11,3	9,0	4,2	6,6	6,5
N	350	29,4	29,0	18,2	14,4	5,0	4,7	10,8	10,4	10,6	9,7	12,7	4,4	8,5	9,0
A	9.000	24,6	21,7	24,7	16,8	5,8	6,0	10,0	10,1	10,0	9,2	15,7	9,7	12,7	8,5
B	9.000	24,3	24,1	22,8	15,4	6,9	5,8	11,7	10,4	11,5	10,0	11,3	5,0	8,1	7,2
C	11.500	25,3	24,5	21,4	15,1	6,0	4,9	9,9	10,3	10,1	9,5	13,9	7,0	10,4	10,3
D	11.500	25,8	22,8	18,5	10,8	6,2	5,5	10,2	11,4	10,8	9,5	12,8	6,6	9,7	8,5
E	35.000	25,2	29,8	21,9	16,6	5,9	5,7	8,8	7,7	8,2	8,4	7,6	6,6	7,1	10,7
G	35.000	27,5	40,7	21,1	13,4	5,7	4,4	11,3	9,5	10,4	10,3	12,5	8,9	10,7	16,2
H	35.000	23,0	29,5	22,4	11,1	4,6	4,4	9,9	8,7	9,3	8,7	12,1	11,6	11,8	14,3
F	350.000	27,0	30,7	20,8	14,1	5,4	5,0	11,3	9,7	10,5	10,0	9,8	13,7	11,7	16,1

TABLEAU VII. — *Conséquences de la surcharge en benzoate d'oestradiol sur les coefficients d'oxydation protéique et purique.*

Sujet	Dose (unités)		Coefficient d'oxydation protéique	Coefficient d'oxydation purique
A	9.000	Prépériode	69,8	
		Postpériode	67,2	
		Moyenne des 2	68,5	93
		Période fondamentale	71,6	91
		Différence	+ 3,1	— 2
B	9.000	Prépériode	66,3	
		Postpériode	67,0	
		Moyenne des 2	66,6	92
		Période fondamentale	71,3	94
		Différence	+ 4,7	+ 2
C	11.500	Prépériode	67,3	
		Postpériode	65,2	
		Moyenne des 2	66,2	92
		Période fondamentale	71,9	93
		Différence	+ 5,7	+ 1
D	11.500	Prépériode	70,5	
		Postpériode	71,1	
		Moyenne des 2	70,8	94
		Période fondamentale	70,1	94
		Différence	0	0
E	35.000	Prépériode	65,6	
		Postpériode	—	
		Moyenne des 2	65,6	92
		Période fondamentale	72,9	88
		Différence	+ 7,3	— 4
G	35.000	Prépériode	74,2	
		Postpériode	71,9	
		Moyenne des 2	73,0	91
		Période fondamentale	82,9	90
		Différence	+ 9,9	— 1
H	35.000	Prépériode	69,9	
		Postpériode	75,0	
		Moyenne des 2	72,5	95
		Période fondamentale	75,0	91
		Différence	+ 2,5	— 4
F	350.000	Prépériode	68,8	
		Postpériode	75,3	
		Moyenne des 2	72,0	92
		Période fondamentale	71,2	91
		Différence	— 0,8	— 1

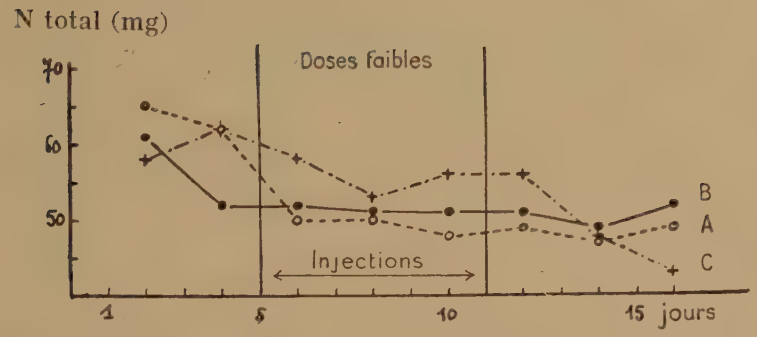


FIGURE 3. — *Fluctuations de la D.A.E.S. en fonction de la durée de l'expérience sur des rats traités avec des doses faibles de benzoate d'oestradiol.*

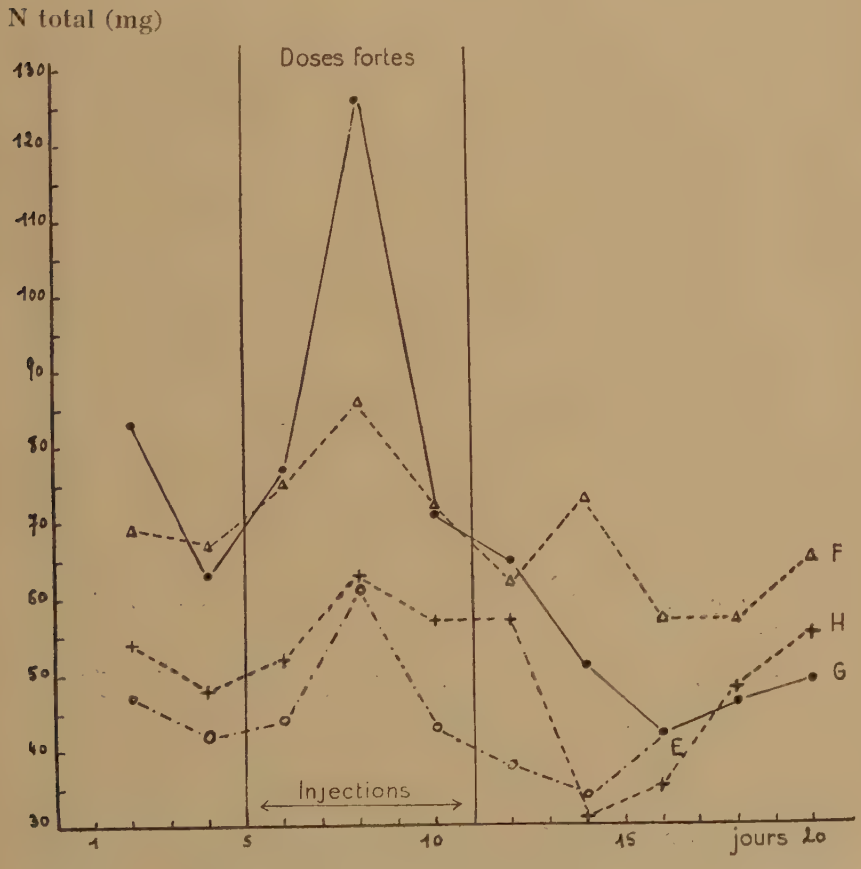


FIGURE 4. — *Fluctuations de la D.A.E.S. en fonction de la durée de l'expérience sur des rats traités avec des doses fortes de benzoate d'oestradiol.*

se produit comme un mouvement de surprise ; elle est immédiate et tend à disparaître avant que cesse la cause qui l'a provoquée : l'N total commence à baisser alors que les injections durent encore.

Ces 2 phénomènes sont intéressants à suivre sur la courbe journalière de l'excrétion de N total qui met bien en lumière 2 actions inverses suivant les doses employées (fig. 3 et fig. 4).

Avec les doses élevées (35.000, 350.000 Unités), il y a une augmentation forte mais passagère de l'N total rejeté, qui atteint son maximum le 4e jour après le début des injections. Celles-ci continuant, il y a une chute, puis finalement une remontée après que les injections ont cessé. Il semble que ces variations de la dépense azotée soient une réaction au changement, au déséquilibre provoqué d'abord par l'entrée en jeu de l'hormone puis par sa suppression.

Rien de semblable ne s'observe avec les doses moyennes (9.000, 11.500). Il n'y a pas d'augmentation de la dépense azotée, mais un maintien temporaire de cette dépense pendant tout le temps que durent les injections ; la chute reprend après la fin de l'administration du produit.

Ainsi, alors que les doses moyennes maintiennent la dépense azotée spécifique qui normalement baisse au cours de l'inanition protéique, les doses fortes l'exagèrent temporairement.

Nous pensons qu'il s'agit bien là d'une action spécifique à l'hormone et non de la résultante d'une action toxique due aux grosses quantités utilisées. On sait en effet que les hormones sexuelles sont remarquables par leur absence de toxicité. Elles ne présentent aucune nocivité pour des doses qui peuvent être des millions de fois plus considérables que la quantité biologiquement efficace. De plus, le caractère fugace de la réaction obtenue, qui n'est pas exaltée par un renforcement de la dose, indique également qu'il ne s'agit pas d'une action toxique.

Comment concilier l'ambiguité de nos résultats avec les affirmations de certains auteurs d'après lesquels l'extrait d'ovaire excluant le corps jaune aurait comme conséquence une augmentation de la dépense azotée ? En réalité, toutes les études faites avaient porté sur des sujets à l'équilibre azoté ou recevant une alimentation normale en protéines. Il se peut fort bien que des réactions différentes s'observent lorsque toute dépense azotée non spécifique est supprimée. En outre, nous avons constaté nous-même que dans certaines conditions l'hormone pure produit bien cet effet, mais que la grandeur de la dose administrée a une influence capitale sur l'effet observé. Une dose totale de 350 Unités

en 4 jours, en injection sous-cutanée, n'a aucun effet ; une injection intra-péritonéale de 9.000 à 11.500 Unités en 6 à 7 jours provoque une certaine stabilisation de la dépense azotée qui aurait normalement tendance à baisser au cours d'une inanition protéique prolongée. En revanche, une dose très forte de 35.000 ou 350.000 Unités en 7 jours a comme conséquence une exagération extrêmement marquée, mais passagère, de la dépense spécifique. Il importe donc toujours de préciser exactement la dose utilisée lorsqu'on affirme avoir observé telle ou telle réaction.

4°) Action sur les divers représentants de la dépense azotée.

Catabolisme protéique. — Pour les doses provoquant un retentissement marqué sur la D.A.E.S. (35.000 et 350.000 Unités), il est clair que l'augmentation de la dépense (Tabl. V) porte essentiellement sur l'N de l'urée qui s'accroît considérablement pendant la période des injections pour baisser à nouveau pendant la postpériode. Les variations journalières de l'N de l'urée, sont en outre exactement parallèles à celles de l'N total ; l'N de l'urée, comme l'N total, décroît déjà avant que ne cessent les injections.

Catabolisme purique. — Dans tous les cas on enregistre une légère diminution de la somme des excreta puriques rapportée au poids, pendant la période expérimentale (Tabl. VI). Le phénomène est surtout net pour l'N de l'allantoïne qui après la chute contemporaine des injections, remonte pendant la postpériode (Tabl. V). Est-ce là une action spécifique de l'hormone ? Ne pourrait-on invoquer également la diminution de la diurèse qu'on relève, tant pour les doses faibles que pour les doses fortes ?

Créatinine. — Le rejet de créatinine se maintient constant dans l'ensemble ; les seules traces de variation qu'on pourrait relever parleraient plutôt en faveur d'une légère diminution de cette excrétion. Cette indication corroborerait l'affirmation de Pizzolato et Beard [80] qui notent une diminution de la créatinine urinaire, chez le Rat, à la suite de l'injection de Theelin.

Créatine. — Pour les doses faibles et moyennes, l'excrétion de créatine ne présente que des variations incohérentes (légère augmentation ou diminution ou bien maintien) qui ne peuvent passer pour des modifications spécifiques. Mais pour les doses fortes qui exagèrent passagèrement le catabolisme protéique, on assiste dans tous les cas à une augmentation marquée du rejet de créatine, augmentation de 30 à 50 p. 100. Une fois de plus, l'aug-

mentation de la créatine est parallèle à celle du catabolisme protéique. La créatinurie redescend pendant la postpériode.

5° Caractères du catabolisme protéique et purique (Tabl. VII).

Les variations observées sont insignifiantes. Elles sembleraient parler en faveur d'une légère augmentation de l'uréogenèse au moment des injections, mais il s'agit de différences si faibles qu'elles peuvent passer pour des variations spontanées. Le coefficient d'oxydation purique ne présente aucune modification significative.

⁂

Pour des rats femelles normaux, amenés au niveau de leur dépense azotée spécifique, la surcharge en oestradiol ne semble pas avoir d'action très marquée sur le catabolisme azoté. Cette action est en tout cas fonction de la dose utilisée : des doses relativement faibles n'ont absolument aucun effet ; des doses moyennes ralentissent la chute de la dépense azotée pendant le temps que durent les injections ; des doses très fortes provoquent une exagération passagère de cette dépense qui va de pair avec une forte augmentation de la créatinurie. Les excrétions de N total et de créatine reviennent à la normale pendant la postpériode.

Etant donné qu'il s'agit dans tous les cas de doses extrêmement fortes eu égard à la dose physiologiquement efficace, on peut dire que seule une surcharge massive de l'organisme normal en oestradiol permet de déclencher une modification du catabolisme azoté.

Pour ce qui est de l'action de l'oestradiol sur la créatinurie, on peut dire également que si la di-hydro-folliculine est un facteur d'hypercréatinurie comme l'affirment le plus grand nombre des auteurs, c'est à des doses considérables — tout au moins chez la femelle normale placée au niveau de la D.A.E.S. — puisqu'un changement quelconque du rejet de créatine n'apparaît que pour les doses de 35.000 et 350.000 Unités. La réaction de la créatinurie est moins vite visible que la réaction sur la dépense azotée globale ; en outre, ce phénomène n'est pas augmenté par un renforcement de la dose. Il semble qu'il y ait là une question de seuil qui joue : une fois ce seuil atteint, on aurait à faire à une sorte de loi du Tout ou Rien et l'injection de 350.000 Unités n'aurait pas plus d'effet qu'une dose dix fois moindre.

Conclusions.

La surcharge de l'organisme normal, femelle, en oestradiol n'agit qu'à doses considérables sur le catabolisme azoté.

Elle provoque une augmentation forte mais transitoire de la D.A.E.S. s'accompagnant d'une élévation marquée de la créatinurie. Pour des doses relativement plus faibles, on enregistre tant que durent les injections un simple freinage sur la chute normale de la D.A.E.S., sans retentissement visible sur la créatinurie.

Progestérone.

Le produit utilisé sur des rats femelles a été la progestérone synthétique en solution huileuse (Lutocycline Ciba). Les doses totales employées ont varié de 20 mg. à 50 mg. en 8 jours, administrées en injections intrapéritonéales.

1°) Volume urinaire (Tabl. IX).

Bien que non visible lorsqu'on examine les volumes urinaires jour après jour au cours de l'expérience, une augmentation nette de ceux-ci se manifeste lorsqu'on les rapporte au poids : les injections de progestérone font augmenter les volumes urinaires qui rediminuent pendant la postpériode. Ce résultat est assez curieux : parmi les hormones sexuelles examinées, c'est le seul cas où nous observions une augmentation du volume urinaire au cours des injections. Comment expliquer cette élévation sinon par une action spécifique, alors que nous signalions une action rénale de rétention d'eau et de sels avec toutes les hormones sexuelles, action que Thorn et Harrop considèrent comme très marquée puisqu'ils admettent que si l'oestradiol a une activité rétensive de 700 Unités-Chien, et la testotérone de 80 seulement, la progestérone aurait une activité de 400 Unités. Un phénomène supplémentaire masque sans doute l'effet rétensif qu'on aurait dû obtenir avec la progestérone comme avec la testostérone et l'oestradiol.

2°) Poids.

Qu'on le suive jour après jour au cours de l'expérience ou bien qu'on examine ses valeurs moyennes pour chaque période (Tabl. VIII), le poids n'est pas influencé par la surcharge en progestérone. Il baisse progressivement suivant le cours de l'inani-

tion protéique sans montrer de variation particulière pendant la période expérimentale.

3°) Grandeur de la dépense azotée totale.

La dépense azotée totale ne présente pas de variation très nette. Dans 2 cas sur 4, elle n'est pas modifiée par les injections ; dans les 2 autres, elle a diminué de 10 p. 100 environ, sans que ce comportement différent soit en rapport avec l'importance de la dose utilisée. (Tabl. VIII).

TABLEAU VIII. — *Conséquences de la surcharge en progestérone sur la répartition des représentants urinaires du catabolisme azoté.* (Valeurs moyennes quotidiennes pour des périodes de 4 à 8 jours).

T = 17° Sujet		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N total (mg.)	N de NH_3 (mg.)	N urée (mg.)	N ac. am. (mg.)	N bases pur. (mg.)	N allant. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
Injection : 20 mg. en 8 jours.											
A	Prépériode .	141	19	25,5	2,30	12,12	2,06	0,58	4,65	1,41	1,18
	Pér. fondam.	130	19	25,3	2,43	9,72	2,04	0,35	1,60	1,37	0,88
	Postpériode.	118	16	24,0	1,95	12,63	1,99	0,45	3,43	1,33	0,85
B	Prépériode .	157	23	40,7	3,45	21,61	1,83	—	6,60	2,16	1,68
	Pér fondam.	145	20	31,0	2,78	14,86	1,87	0,45	5,92	1,65	0,87
	Postpériode.	126	15	30,7	1,98	16,16	1,62	0,20	5,20	1,54	1,37
Injection : 40 mg. en 8 jours.											
C	Prépériode .	156	28	37,7	3,10	18,60	1,83	0,70	6,15	2,34	1,76
	Pér. fondam.	146	24	31,2	2,73	15,48	1,83	0,66	5,76	1,87	1,47
	Postpériode.	140	19	26,7	2,20	14,31	2,36	0,66	5,80	1,78	0,96
Injection : 50 mg. en 8 jours.											
D	Prépériode .	149	15	33,3	3,55	15,32	2,17	0,52	6,10	1,96	1,40
	Pér. fondam.	139	18	28,5	2,83	14,45	2,51	0,66	5,43	1,52	0,88
	Postpériode.	126	16	30,6	2,48	15,70	2,17	0,66	5,73	1,40	1,35

4°) Action sur les divers représentants de la dépense azotée.

Catabolisme protidique.

Même lorsque l'excrétion azotée totale ne bouge pas, celle de l'N de l'urée tend à baisser au moment des injections (tabl. VIII). La somme des représentants du catabolisme protidique (tabl. X) est en général légèrement diminuée pendant l'administration de

progestérone, sauf — chose curieuse — pour l'injection de la dose la plus forte où elle n'a pas bougé. Mais ce qui est frappant c'est que cette somme tend à remonter pendant la postpériode, parfois

TABLEAU IX. — *Conséquences de la surcharge en progestérone sur :*

Sujet	Dose (mg)	Dépense azotée totale (N tot. mg./100 g./24 h.)		Volume urinaire (cm³ urine/100 g. 24 h.		Rejet excreta puriques (mg. N déchets pur./100 g./24h.)		Rejet créatinine (mg. N créatinine/kg./24 h.)				Rejet créatine (mg. N créatine/kg./24 h.)			
		Moyennes des pré et post périodes	Période fondamentale	Moyennes des pré et post périodes	Période fondamentale	Moyennes des pré et post périodes	Période fondamentale	Pré période	Post période	Moyenne des 2	Période fondamentale	Pré période	Post période	Moyenne des 2	Période fondamentale
A	20	19,1	19,4	13,1	14,6	3,45	1,5	10,0	11,2	10,6	10,5	8,3	7,2	7,7	6,7
B	20	28,1	21,3	13,4	13,7	4,2	4,3	13,7	12,2	12,9	11,3	10,7	10,8	10,7	6,0
C	40	21,7	21,3	15,5	16,4	4,45	4,3	15,0	12,7	13,8	12,8	11,2	6,0	8,6	10,0
D	50	23,3	20,5	11,3	13,0	4,7	4,3	13,1	11,1	12,1	10,9	9,3	10,7	10,0	6,3

même au-delà de sa valeur primitive. Une fois encore, on remarque que l'action dépressive est compensée dans la période suivante, par une action inverse.

Catabolisme purique.

On ne remarque aucune variation cohérente de la somme, rapportée au poids (tabl. IX), des représentants du catabolisme purique, à l'exception du rat A qui présente une baisse marquée pendant la période expérimentale.

TABLEAU X. — *La part des divers types de métabolisme dans la dépense azotée totale.*

Périodes	Dépense azotée totale (N total mg./100 g.)	Métabolisme protidique [N urée + N aminé + N de NH_3] (en p. 100 de N total)	Métabolisme purique [N allantoïne + N purique] (en p. 100 de N total)	Métabolisme des corps créatiniques	
				Créatinine (en p. 100 de N total)	Créatine (en p. 100 de N total)
Rat A (20 mg.).					
Prépériode	18,0	64	20,5	5,5	4,6
Postpériode	20,3	69	16,2	5,5	3,5
Moyenne	19,1	66	18,3	5,5	4,0
Période principale	19,4	56	7,7	5,5	3,4
Différence	+ 0,3	—10	—10,6	0	— 0,6
Différence en p. 100	+ 1,5	—15	—57	0	—15
Rat B (20 mg.).					
Prépériode	25,9	66		5,3	4,1
Postpériode	20,3	64	17,5	5,0	4,4
Moyenne	23,1	65		5,1	4,2
Période principale	21,3	62	20,5	5,3	2,8
Différence	— 1,8	— 3		0	— 1,4
Différence en p. 100	— 7	— 4		0	—33
Rat C (40 mg.).					
Prépériode	24,1	62	18,1	6,2	4,6
Postpériode	21,3	70	24,1	6,6	3,5
Moyenne	22,7	66	21,1	6,4	4,0
Période principale	19,0	64	20,5	5,9	4,7
Différence	— 3,7	— 2	— 0,6	— 0,5	+ 0,7
Différence en p. 100	—16	— 3	— 2	— 7,8	+17
Rat D (50 mg.).					
Prépériode	22,3	63	19,8	5,8	4,2
Postpériode	24,2	66	20,8	4,5	4,4
Moyenne	23,2	64	20,3	5,1	4,3
Période principale	20,5	64	21,3	5,3	3,0
Différence	— 2,7	0	+ 1	0	— 0,7
Différence en p. 100	—11	0	+ 4	0	—16

Rapportée à l'N total (tabl. X) cette somme ne présente pas non plus de variations cohérentes : elle est parfois diminuée, parfois légèrement augmentée. La considération de l'allantoïne seule indiquerait pourtant au moment des injections une dépression de son rejet qui tend à remonter pendant la postpériode. On n'observe aucun parallélisme avec les variations du volume urinaire qui augmente pendant la période à injections. Il y a donc lieu de penser qu'il s'agit d'une action spécifique sur le catabolisme purique.

TABLEAU XI. — *Conséquences de la surcharge en progestérone sur les coefficients d'oxydation protidique et purique.*

Sujet	Dose (mg.)		Coefficient d'oxydation protéique	Coefficient d'oxydation purique
A	20	Prépériode	73,5	88,8
		Postpériode	76,2	88,4
		Moyenne	74,8	88,6
		Période fondamentale	68,4	82,0
		Différence	— 6,4	— 6,6
		Différence en p. 100	— 8	— 7,4
B	20	Prépériode	80,3	
		Postpériode	81,7	96,2
		Moyenne	81,0	
		Période fondamentale	76,1	92,9
		Différence	— 4,9	— 3,3
		Différence en p. 100	— 6	— 3,4
C	40	Prépériode	79,0	89,7
		Postpériode	75,8	89,7
		Moyenne	77,4	89,7
		Période fondamentale	77,2	89,7
		Différence	0	0
		Différence en p. 100	0	0
D	50	Prépériode	72,8	92,1
		Postpériode	77,1	89,6
		Moyenne	74,9	90,8
		Période fondamentale	73,0	89,1
		Différence	— 1,9	— 1,7
		Différence en p. 100	— 2,5	— 1,8

Créatinine. — A l'exception du rat A qui ne présente aucune variation du rejet de la créatinine, celui-ci rapporté au poids (tabl. IX) présente une légère diminution au moment des injections. Mais la part prise par l'N de la créatinine dans la dépense totale reste remarquablement constante.

Créatine. — L'excrétion de créatine est diminuée dans tous les cas sous l'action des injections de progestérone (tabl. IX) et cela, dans des proportions non négligeables puisque ces variations sont

de l'ordre de 30 à 60 p. 100. Chez le rat C, il y a un retard et la chute s'observe surtout dans la postpériode.

Ce n'est pas ce qu'ont observé Linkoven et Beard [56] sur des rats soumis à un régime normal, qui présenteraient une forte créatinurie sous l'action de la progestérone cristallisée, créatinurie d'ailleurs surtout manifeste chez le castrat.

5°) Caractères du catabolisme protidique et purique.

On ne remarque aucune variation nette, ni quantitativement importante d'aucun de ces coefficients sous l'action de la progestérone ; néanmoins lorsqu'ils varient, ils baissent toujours.

⁂

La surcharge d'un organisme normal femelle en progestérone ne semble pas entraîner de modifications très considérables du catabolisme azoté. Quand la D.A.E.S. est modifiée, elle est diminuée ; le catabolisme protidique prend en général une part moins active dans la dépense azotée au moment des injections.

A une exception près, sur 4 cas, l'excrétion de créatine est nettement diminuée pendant la période des injections.

Ces quelques faits parleraient plutôt en faveur d'un ralentissement du catabolisme sous l'action de la progestérone.

Conclusions.

La surcharge de l'organisme normal femelle en progestérone

— peut provoquer une diminution de la D.A.E.S. ;

— entraîne généralement une diminution du catabolisme protidique ;

— peut provoquer une chute marquée de la créatinurie.

Chacune de ces réactions n'a pas lieu à coup sûr, si bien qu'il semble difficile d'admettre un contrôle strict du catabolisme azoté par la progestérone.

III. — Hormone gonadotrope.

Nous rangeons l'hormone gonadotrope parmi les hormones sexuelles, eu égard à son action physiologique de moteur et stimulant des glandes sexuelles. On a utilisé pour ces essais l'Hormone Gonadotrope du Docteur Roussel qui est le principe gonadotrope extrait du sérum de jument gravide.

L'étude d'un tel produit, sexuellement neutre, aurait naturel-

lement dû comporter des essais tant sur l'organisme femelle que sur l'organisme mâle, et telle était bien notre intention. L'impossibilité de nous procurer actuellement cette hormone en quantité suffisante ne nous a permis que d'amorcer cette étude ; nous avons simplement essayé l'hormone gonadotrope sur l'organisme mâle et nous n'avons pu l'expérimenter que sur 2 sujets seulement, dont l'un a reçu une dose totale de 140 Unités (Unités-Rat Evans) en 5 jours, et l'autre, de 180 Unités en 6 jours.

1°) Volume urinaire.

Le volume urinaire rapporté au poids a diminué pendant la période des injections. (Tabl. XIV).

2°) Poids.

Les valeurs moyennes, calculées pour chaque période (tabl. XII), ne montrent rien de plus que la chute normale qui accompagne le cours de l'inanition protéique. Mais l'examen des valeurs expérimentales trouvées jour après jour permet d'observer un ralentissement de la chute du poids au début des injections, ralentissement qui cesse avant la fin de l'administration du produit :

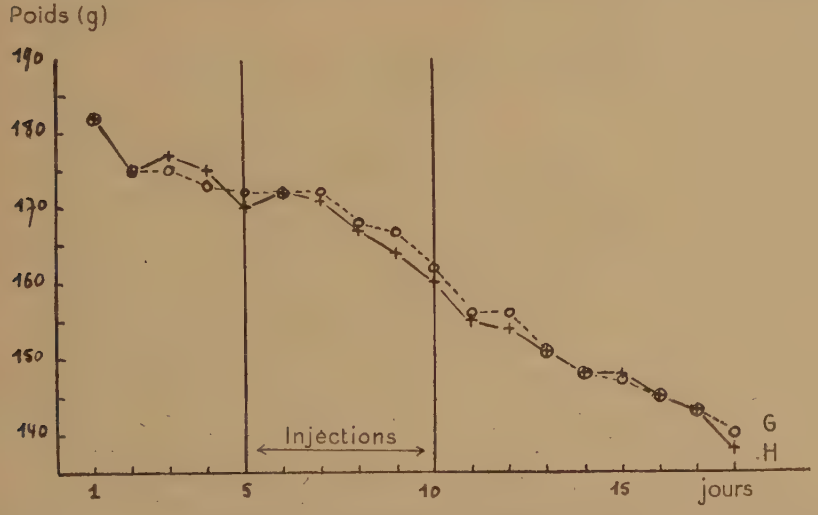


Figure 5. — *Fluctuations du poids de rats traités à l'hormone gonadotrope en fonction de la durée de l'expérience.*

3°) Grandeur de la dépense azotée globale.

Les valeurs moyennes rapportées au poids (tabl. XIV) prouvent une chute de la dépense azotée au moment des injections,

chute de 11 à 16 p. 100. Cette diminution passe inaperçue si l'on considère seulement les moyennes expérimentales pour chaque période, mais elle devient manifeste quand on examine les valeurs de l'excrétion de N total, jour après jour :

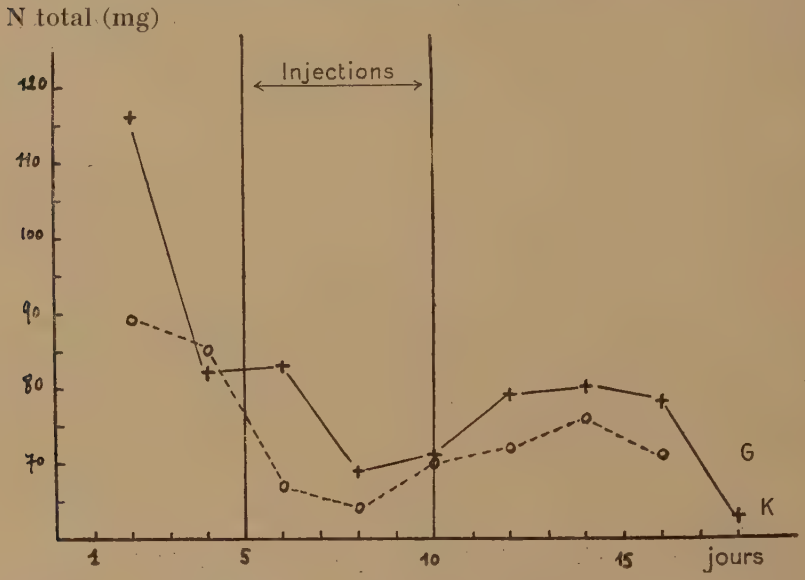


FIGURE 6. — *Fluctuations de la dépense azotée totale de rats traités à l'hormone gonadotrope en fonction de la durée de l'expérience.*

Au début de la série des injections, dans les 4 premiers jours, il y a une chute immédiate du rejet de N total. Cette chute est passagère et ne s'accentue pas avec la prolongation des injections. Il s'agit là encore, semble-t-il, d'un effet de surprise qui ne persiste pas ; en effet, l'N total remonte légèrement par la suite.

4°) RÉPARTITION DES ÉLÉMENTS DE LA DÉPENSE AZOTÉE.

Catabolisme protéique. — L'examen des valeurs trouvées jour après jour montre que l'N de l'urée suit des variations parallèles à celles de l'N total : il y a une baisse marquée de l'excrétion d'urée, le 4e jour après le début des injections, le catabolisme protéique a donc certainement une part de responsabilité dans la chute de la dépense azotée.

Catabolisme purique. — Le rejet des excreta puriques ne change pas au cours de la surcharge en hormone gonadotrope.

Créatinine. — L'excrétion de créatinine manifeste une légère baisse qui se poursuit pendant la postpériode.

TABLEAU XII. — *Conséquences de la surcharge en hormone gonadotrope sur la répartition des représentants urinaires du catabolisme azoté.*

T = 12 à 13° Sujet		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N total (mg.)	N de NH_3 (mg.)	N urée (mg.)	N ac. am. (mg.)	N bases pur. (mg.)	N allant. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
		Injection : 140 Unités en 5 jours.									
H	Prépériode .	177	32	49,50	4,65	26,10	2,01	0,40	8,40	2,57	2,49
	Pér. fondam.	165	23	39,0	3,92	18,16	1,29	0,68	7,57	2,18	1,12
	Postpériode.	145	18	36,83	3,11	16,05	1,47	0,65	6,05	1,83	1,88
		Injection : 180 Unités en 6 jours.									
G	Prépériode .	176	35	43,50	4,75	20,0	1,11	0,90	7,50	2,60	2,23
	Pér. fondam	165	25	34,10	4,11	14,20	1,57	0,79	6,62	2,20	1,21
	Postpériode.	148	19	36,75	4,37	15,75	1,54	0,50	5,85	1,90	2,10

TABLEAU XIII. — *Conséquences de la surcharge en hormone gonadotrope sur les coefficients d'oxydation protéique et purique.*

Sujet	Dose (unités)		Coefficient d'oxydation protéique	Coefficient d'oxydation purique
H	140	Moyenne des pré et postpériodes.	78	93
		Période fondamentale.....	77	91
		Différence.....	— 1	— 2
G	180	Moyenne des pré et postpériodes.	75	90
		Période fondamentale.....	71	89
		Différence.....	— 4	— 1

Créatine. — En revanche, le rejet de créatine est considérablement diminué au moment des injections, aussi bien en valeur absolue que par rapport au poids pour les valeurs moyennes (tabl. XIV) ; dans ce cas, la chute est importante puisqu'elle est de l'ordre de 50 p. 100. La chute est importante aussi si l'on rapporte l'N de la créatine à l'N total (en mg./N total) :

	Prépériode	Période principale	Postpériode
Rat H.....	5,0	2,8	5,1
Rat G.....	5,1	3,5	5,7

TABLEAU XIV. — *Conséquences de la surcharge en hormone gonadotrope sur :*

Sujet	Dose (unité)	Dépense azotée totale (N tot. mg./100 g./24 h.)		Volume urinaire (cm³ urine/100 g./24 h.)		Rejet excreta puriques (mg. N déchets pur./100 g./24 h.)		Rejet créatinine (mg. N créatinine/kg./24 h.)				Rejet créatine (mg. N créatine/kg./24 h.)			
		Moyenne des pré et post périodes	Période fondamentale	Moyenne des pré et post périodes	Période fondamentale	Moyenne des pré et post périodes	Période fondamentale	Pré période	Post période	Moyenne	Période fondamentale	Pré période	Post période	Moyenne	Période fondamentale
H	140	26,8	23,6	15,5	13,3	4,8	5,0	14,5	12,6	13,5	13,3	14,0	12,9	13,4	6,7
G	180	24,7	20,6	16,6	15,1	4,5	4,0	14,7	12,8	13,7	13,3	12,6	14,1	13,3	7,3

Si l'on examine les valeurs trouvées jour après jour, on voit qu'après la chute brusque qui a lieu le 4e jour des injections, il y a une remontée des valeurs de la créatine. Là encore, les variations de la créatinurie sont calquées sur celles du catabolisme protéique.

5°) Caractères du catabolisme protéique et purique. (Tabl. XIII).

Les très faibles diminutions observées sur les coefficients d'oxydation protidique et purique ne permettent pas de conclure à une action de l'hormone gonadotrope sur les processus qui aboutissent à la formation des produits usés.

⁂

Pour autant qu'il soit permis de tirer des conclusions de l'examen de 2 animaux seulement, on constate que les modifications apportées sur le catabolisme azoté du mâle normal par la surcharge en hormone gonadotrope sont calquées sur celles que présenterait un même sujet soumis à la surcharge en hormone mâle. L'hormone gonadotrope, sur le mâle, agit comme la testostérone, ce qui n'est pas pour surprendre, puisqu'elle est le principe stimulant du testicule.

Il y aurait lieu de reprendre une telle étude, restée incomplète, sur des sujets mâles plus nombreux, mais aussi sur des femelles pour voir si l'action observée dans ce cas serait parallèle à celle de l'hormone sexuelle elle-même ; mais l'interprétation des résultats serait plus compliquée du fait que deux hormones sexuelles, l'oestrone et la progestérone, interviennent à la fois chez la femelle.

Conclusions.

La surcharge d'un organisme mâle normal, en hormone gonadotrope, entraîne les mêmes répercussions sur le catabolisme azoté que la surcharge en propionate de testostérone :

— diminution de la dépense azotée globale qui va de pair avec un maintien du poids et une diminution du catabolisme protéique ;

— diminution parallèle de la créatinurie.

Ces deux phénomènes sont immédiats mais transitoires, et cessent avant la fin de l'administration du produit.

Conclusions sur les conséquences de la surcharge en hormones sexuelles sur le catabolisme azoté.

Nous pouvons résumer de la façon suivante les conclusions qui se dégagent de notre étude expérimentale concernant l'action de la surcharge en hormones sexuelles sur le catabolisme azoté au niveau de la dépense endogène spécifique :

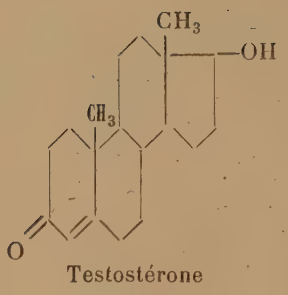
	Testostérone (sur le mâle)	Oestradiol (sur la femelle)	Progestérone (sur la femelle)	Hormone gonatrotope (sur le mâle)
Poids	augmentation fugace.	0	0	maintien fugace.
Volume urinaire	diminution.	diminution.	augmentation.	diminution.
Grandeur dépense azotée globale	diminution fugace.	augmentation fugace.	0 ou diminution.	diminution fugace.
Catabolisme purique	tendance à baisse.	tendance à baisse.	tendance à baisse ?	0
Créatinine	0	légère diminution ?	légère diminution.	légère diminution.
Créatine	diminution fugace.	0 ou augmentation pour les doses fortes.	diminution.	diminution fugace.
Coefficient oxyd. protid.	0	0	0	0
Coefficient oxyd. pur.	0	0	0	0

Les modifications les plus remarquables et les plus nettes concernent : 1°) la grandeur de la dépense azotée globale dont les variations rejaillissent sur celles du catabolisme protidique — représenté essentiellement par l'N de l'urée ; 2°) l'excrétion de la créatine. En aucun cas, les processus qui aboutissent à la formation des produits usés, tels qu'ils s'expriment dans les coefficients d'oxydation protidique ou purique, ne sont modifiés.

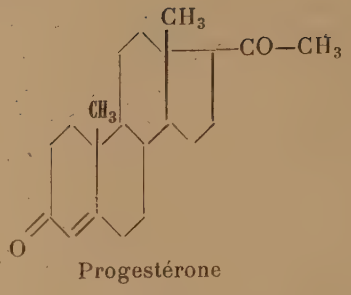
On doit donc admettre une certaine intervention des hormones sexuelles dans les phénomènes qui règlent la dégradation des matières protéiques. Suivant leur action ces hormones s'opposent les unes aux autres et se classent comme il suit : d'un côté, la testostérone, la progestérone et l'hormone gonadotrope dans son action sur l'organisme mâle ; de l'autre, l'oestradiol. Le premier groupe diminue la dépense azotée globale et inhibe la créatinurie ; l'oestradiol, au contraire, augmente la dépense azotée globale et favorise la créatinurie. Les hormones du premier groupe entraînent un ralentissement de la dégradation azotée, tandis que l'oestradiol accentue cette démolition.

Les particularités de la physiologie de la créatine trouvent là une ébauche d'explication : l'animal jeune est toujours créatinurique jusqu'à la puberté. A ce moment, l'entrée en jeu de l'hormone mâle inhibe cette créatinurie chez le mâle qui voit souvent disparaître ou diminuer l'excrétion de créatine à l'âge adulte. Chez la femelle, à cette même époque, l'entrée en jeu des deux hormones : la folliculine qui favorise la créatinurie, la progestérone qui au contraire l'inhibe, va aboutir à une apparition cyclique de la créatinurie suivant les phases de l'oestrus : le rejet sera important pendant l'oestrus où la folliculine l'emporte sur la progestérone ; il disparaîtra pendant le dioestrus où la progestérone a la suprématie.

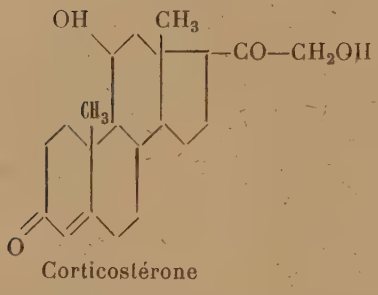
A quoi correspond ce classement des diverses hormones sexuelles ? Il est vain d'opposer hormone mâle et hormone femelle, puisque la seule hormone spécifiquement femelle : la progestérone, agit tout comme la testostérone. On pourrait penser que cette communauté d'action est due à la parenté chimique étroite de ces hormones. Pour ce qui est, par exemple, de l'action inhibitrice sur la créatinurie, on sait, d'après Babad [6] que la corticostérone, dont la formule est très voisine de celle de la testostérone et de la progestérone,



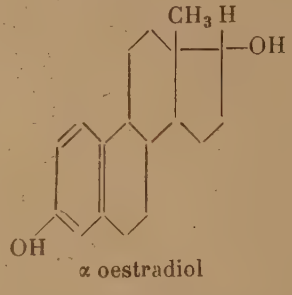
Testostérone



Progestérone



Corticostérone



α oestradiol

exerce également une action inhibitrice sur la créatinurie du mâle normal. Mais il n'y a que peu de différence entre ces trois hormones et l'oestradiol qui appartient également au noyau cyclopentanoperhydrophénanthrène, ne diffère guère des autres que par la présence d'un OH à la place d'un O=, dans le premier noyau benzène.

Il est tout à fait vaisemblable que c'est par un processus physiologique plus compliqué qu'une action pharmacochimique que ces hormones peuvent intervenir sur le catabolisme azoté.

Nous admettons que les hormones sexuelles jouent un rôle dans les phénomènes qui règlent la dégradation des matières protéiques.

Mais leur intervention n'est pas quelque chose de massif ni d'important. C'est ce qui ressort de l'examen des caractères des conséquences ainsi provoquées.

Les modifications occasionnées par la surcharge de l'organisme normal en hormones sexuelles sont immédiates, mais fugaces ; elles disparaissent avant que ne cesse la cause qui les a provoquées. Cela est vrai aussi bien pour la diminution de la dépense azotée globale sous l'action de la testostérone ou de l'hormone gonadotrope, que pour l'augmentation de la dépense observée avec de fortes doses d'oestradiol. Une constatation du même genre est faite par Thorn et Harrop [105] lorsqu'ils étudient l'action

de rétention rénale d'eau et de sels sous l'action des hormones sexuelles : ils voient que la continuation de l'injection de substances oestrogènes par exemple, n'empêche pas le retour à la normale de l'excrétion. En outre, ces actions sont en général compensées. La chute de l'N total pendant l'injection d'androgènes est compensée par une hausse pendant la période suivante, au cours de laquelle l'N total rejeté peut dépasser ce qu'il était pendant la prépériode. De même pour la chute de créatine. L'augmentation brutale de la dépense azotée sous l'action de l'oestradiol à forte dose est suivie d'une chute.

Si donc il s'agit bien d'une action spécifique et directe de l'hormone sexuelle même, on a en tout cas à faire à un mécanisme très fin qui s'épuise très rapidement ou qui est très vite débordé.

L'emploi des grosses quantités que nous avons utilisées prouve aussi qu'il ne s'agit pas d'une simple action pharmacologique : les quantités fortes ne provoquent souvent pas plus d'effet que les faibles quantités. L'absence de toxicité de ces hormones ressort bien du fait que les animaux n'ont jamais paru incommodés des fortes doses de ces produits que nous leur avons administrées. Remarquons en passant que leur comportement ne s'en est jamais trouvé modifié ; nos animaux hypermasculinisés ou hyperféminisés, conservés il est vrai en cage et isolés, ne se sont pas montrés plus violents que d'autres et se sont habitués docilement aux injections répétées.

Tous ces faits nous amènent à penser que ce sont surtout des différences de quantités qui jouent ici et que la nature des conséquences observées s'explique par l'existence de seuils. Il y a vraisemblablement dans l'organisme un taux maximum d'hormone qui ne peut être dépassé. Une fois ce seuil franchi, la surcharge ne constitue plus qu'un gaspillage d'hormone. L'idée de seuil nous vient aussi de la constatation qu'il faut néanmoins atteindre un seuil minimum pour voir quelque chose : à dose très faible l'oestradiol ne manifeste aucune action sur le catabolisme azoté ; à dose moyenne, il provoque un ralentissement léger de la chute de la dépense azotée ; à dose très forte, il donne une augmentation nette de cette dépense.

On peut penser que pour réaliser une surcharge véritable en hormones sexuelles il serait plus indiqué, comme nous en avons discuté dans l'introduction de ce travail, d'opérer sur des animaux non plus normaux, mais privés de leurs glandes sexuelles. Divers auteurs ont constaté, en effet, que les castrats réagissent toujours mieux aux hormones sexuelles que les animaux entiers. Ce n'est pas un phénomène absolument général, pour toutes les

hormones, puisque Babad [6] a vu que le traitement aux extraits de cortico-surrénale accélère très fortement la vitesse de décroissance de la créatinurie chez le mâle normal, alors qu'elle ne le fait que faiblement chez le mâle castré. Il entrait d'ailleurs bien dans nos intentions de faire suivre cette étude de surcharge de l'organisme normal, d'une étude analogue sur l'animal castré ; mais les circonstances ne nous en ont pas laissé la possibilité. Quoi qu'il en soit, nous ne pensons pas *a priori* que le problème s'en serait trouvé grandement éclairci.

Nous connaissons en effet les conséquences de la castration : nous avons vu que les divers individus peuvent réagir de façon très différente, même opposée. Il est donc illusoire de se représenter le métabolisme du castrat comme quelque chose de fixe et de constant, puisque la réponse à la castration dépend du tempérament de chaque individu. On ne peut espérer de ce fait rendre la réponse plus visible que sur le sujet normal.

Nous en arrivons à l'idée que ce qui compte dans les essais de surcharge que nous avons réalisés, c'est avant tout le déséquilibre provoqué par l'afflux d'une grosse quantité d'hormone : déséquilibre du début de l'injection, déséquilibre nouveau quand les injections cessent. L'animal réagit essentiellement à l'instauration du traitement et à sa cessation bien plutôt qu'au traitement lui-même, c'est ce qui explique ces « réactions de surprise », immédiates mais fugitives que nous avons signalées.

C'est en tenant compte de ces particularités qui restreignent l'importance de ce contrôle physiologique que l'on peut parler d'une action des hormones sexuelles sur le catabolisme azoté.

Il faudrait encore préciser la spécificité d'une telle action ; nous n'avons étudié chaque hormone que sur le sexe dont on a pensé qu'elle était spécifique : testostérone administrée au mâle, oestradiol et progestérone à la femelle. Si les actions observées sont bien spécifiques de l'hormone, elles doivent se retrouver lorsqu'on essaie la testostérone sur la femelle ou l'oestradiol et la progestérone sur le mâle. Les constatations de certains auteurs tendraient à faire croire qu'il en est bien ainsi ; nous avons vu par exemple que l'effet frénateur de la testostérone sur la créatinurie s'exercerait aussi bien chez la femelle que chez le mâle. Mais il ne doit pas manquer dans ce cas d'influences compensatrices qui s'exercent et compliquent l'interprétation des phénomènes.

L'action très nette et de sens inverse provoquée par les diverses hormones sexuelles sur la créatinurie est-elle sous la dépendance directe de l'hormone ou bien n'est-elle pas qu'une conséquence

secondaire due à l'action sur la dépense azotée et le catabolisme protéique ? On observe, en effet, toujours un parallélisme entre la grandeur de la dépense azotée et du catabolisme protéique et l'excrétion de la créatine ; ce qui renforcerait la doctrine de Terroine sur les causes de la créatinurie, d'après laquelle toute apparition ou toute augmentation de la créatinurie n'a lieu que lors d'un accroissement du catabolisme protéique. Nous avons, en effet, sous les yeux lors de la surcharge par les hormones sexuelles, une preuve de sens inverse : toute diminution de la créatinurie va de pair avec une diminution de la dépense azotée et du catabolisme protéique.

DEUXIÈME PARTIE.

Le contrôle hypophysaire du catabolisme azoté

CHAPITRE I.

CONSÉQUENCES DE L'HYPOPHYSECTOMIE SUR LE CATABOLISME AZOTÉ.

Objet du travail.

Etude sur le jeune rat, placé au niveau de la D.A.E.S. et complètement remis de son opération, des conséquences proches ou lointaine de l'hypophysectomie sur la grandeur du catabolisme azoté (*).

Hypophysectomie.

Nos sujets d'expériences étaient de jeunes rats mâles, pesant de 80 à 120 g., le choix du poids étant dicté ici, essentiellement par les convenances opératoires.

Les hypophysectomies ont été pratiquées par notre ami, le Docteur Marc Klein, Agrégé d'Histologie à la Faculté de Médecine de Strasbourg, qui avait bien voulu se charger de cette opération délicate. Nous sommes heureux de le remercier ici pour l'aide qu'il nous a apportée, avec tout l'entrain qui le caractérise, dans ce travail qu'il nous aurait été agréable de poursuivre avec lui.

(*) Cette étude, entreprise à Strasbourg juste avant la guerre, n'a été qu'ébauchée. Depuis lors, il ne nous a pas été possible de la mener à bien, mais nous pensons qu'il n'est peut-être pas inutile de signaler les premiers et modestes résultats que nous avions obtenus.

1°) Anesthésie.

L'opération a lieu sous anesthésie à l'Avertine, utilisée en injection intrapéritonéale, à la dose de 1 cm^3 par 100 g. de poids, d'une solution extemporanée à 2,5 p. 100. L'anesthésie dure 30 à 40 minutes, un temps suffisant pour mener à bien l'opération.

Nous nous sommes assuré, au préalable, que l'anesthésie à elle seule ne risquait pas de provoquer de troubles graves du métabolisme azoté. Pour cela, nous avons soumis dans des conditions de régime identiques à celles de nos expériences, 4 rats à deux anesthésies successives à l'Avertine. Aucune modification de la dépense azotée totale n'a pu être observée, ni aucune perturbation sur la répartition des représentants urinaires du catabolisme azoté. Tout au plus observe-t-on une hypercréatinurie passagère dans la période où ont lieu les deux anesthésies ; mais dans la postpériode on retrouve les valeurs normales de créatine. On sait d'ailleurs que la décomposition de l'Avertine se fait d'une manière particulièrement rapide dans l'organisme du Rat. Les manifestations que nous pourrions observer peu de temps après l'opération ne risquent donc pas d'être dues à l'anesthésique injecté.

2°) Technique opératoire.

La technique mise en œuvre est celle de Smith, modifiée par Selye, par voie latéropharyngienne. L'hypophyse est mise à nu, après fraisage de la selle turcique, et enlevée en aspirant doucement. La seule preuve de la réussite de l'opération est l'apparition de ses conséquences physiologiques les plus rapidement observables : dégénérescence des testicules et des surrénales constatée par examen histologique.

3°) Soin des animaux.

La conservation des animaux opérés demande quelques soins spéciaux pour éviter une trop grande mortalité. Les animaux hypophysectomisés ne règlent plus leur température et ont un métabolisme énergétique abaissé. Ils ont froid et ont peu d'appétit. Il convient avant tout de les réchauffer au moment du réveil et de veiller à ce qu'ils n'aient pas à souffrir du froid par la suite. On les nourrit au lait pendant la période où ils se rétablissent.

Marche des expériences.

Au moment où l'animal semble remis, on substitue au lait une bouillie de fécule sucrée, complétée de tous les facteurs minéraux et vitaminiques nécessaires. Les animaux opérés se sont toujours fort bien accommodés de cette nourriture. Au bout de quelques jours, le sujet est mis en expérience et on examine les conséquences immédiates de l'hypophysectomie sur son métabolisme. Ce premier essai terminé, le sujet est remis à un régime normal ; puis, par la suite, il est repris en expérience en vue d'examiner les conséquences lointaines de l'ablation hypophysaire.

Mais l'opération ne réussit pas toujours, et on ne sait si elle a été effective qu'à l'autopsie, par l'examen histologique des testicules ou des surrénales. C'est pourquoi l'étude du métabolisme a été faite même chez des animaux dont l'opération devait se révéler par la suite non réussie.

Pour la première série, la seule réalisée, 7 animaux ont bien supporté l'opération. Les expériences ont été poursuivies sur ces 7 sujets, mais l'autopsie a montré à la fin que sur ces 7, 3 seulement avaient subi une hypophysectomie réelle ; les 4 autres avaient des testicules et des surrénales normaux.

On ne trouvera pas dans ces expériences de période témoin préalable à l'opération. Les risques de mortalité au moment de l'intervention nous ont paru trop grands pour soumettre chaque animal, avant l'opération, à une prépériode normale. Comme élément de comparaison, on utilisera soit des rats normaux de même poids, examinés au cours d'autres expériences, soit les 4 animaux chez qui l'opération s'est montrée ineffective.

On pourra s'étonner que chez les 3 animaux dont l'opération a réussi, l'examen du métabolisme se soit toujours terminé par la mort du sujet. L'un meurt au bout de 53 jours, les 2 autres 17 jours après l'hypophysectomie. Nous pensons que chez ces animaux qui paraissaient se maintenir en bonne santé, ce sont chaque fois les circonstances mêmes de notre expérience qui ont provoqué leur fin. La mise au niveau de la D.A.E.S., avec le régime dénué de protéines qu'elle suppose, est en effet particulièrement nocive pour eux. La poursuite de l'inanition protéique qui par elle-même conduit à la mort, entraîne certainement des perturbations endocrines qui ne peuvent qu'aggraver les conséquences de l'hypophysectomie. Ainsi, le rat G qui a maintenu parfaitement bien son poids pendant 50 jours, commence à péricliter dès qu'on le met à l'inanition protéique et il meurt au bout d'une dizaine de jours de ce régime. C'est pour la même raison

que Ashworth et Cowgill [5] n'ont pas pu poursuivre au-delà de 5 jours, chez le Rat, une expérience avec un régime sans azote. Les auteurs incriminent le manque d'appétit de l'animal autant que le caractère insuffisant de son régime. Nous n'avons pas observé cet inconvénient dans nos essais, avec les bouillies à la fécule. En tout cas, les rats dont l'opération n'a pas réussi supportent facilement la période expérimentale de mise à l'inanition protéique.

Récolte des urines : Etant donné les faibles volumes obtenus avec des animaux dont le poids oscille autour de 100 g., l'urine récoltée tous les jours en présence de cyanure de mercure n'est analysée que par périodes de 3 jours.

Biopsies. — L'examen histologique des pièces prélevées sur les animaux expérimentés a été fait au Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg, sous la direction de Marc Klein.

Résultats.

Les résultats expérimentaux sont consignés dans les tableaux I à IV ; ce sont des valeurs moyennes calculées pour des périodes de 8 à 15 jours. Pour chaque série de résultats, on donne chaque fois les chiffres calculés sur les animaux dont l'opération a été effective et ceux pour lesquels elle n'a pas réussi.

L'examen des données recueillies est assez déconcertant. Cela est dû tout d'abord au trop petit nombre de sujets sur lesquels la discussion peut porter. Mais, de ces premiers chiffres, il ne se dégage pas moins l'impression qu'un trouble aussi considérable que celui engendré par l'ablation de l'hypophyse n'a pas un grand retentissement sur le métabolisme azoté.

1°) Volume urinaire.

On connaît le rôle attribué à l'hypophyse sur le métabolisme de l'eau. L'hypophysectomie complète est suivie d'une polyurie transitoire ; la polyurie est permanente si on enlève le lobe postérieur seulement, le lobe antérieur restant intact. C'est que le lobe postérieur déverse dans le sang un principe antidiurétique ; le lobe antérieur interviendrait également sur la diurèse, mais en sens inverse, en provoquant une augmentation de l'excrétion urinaire.

Que se passe-t-il chez les sujets opérés pour qui la nourriture donnée sous forme de bouillies apporte tous les jours le même volume d'eau ? Les volumes urinaires ont été calculés, jour après jour, pour chaque animal, en cm^3 par 100 g. de poids :

TABLEAU I. — *Action de l'hypophysectomie sur les variations du volume urinaire* (cm³/100 g.).

Jours après l'opération	7	8	10	11	13	14	16	17	19	20	33	35	38	41	44	47	48	50	51	53	54	57	Valeurs moyennes
Animaux dont l'opération a réussi.																							
Rat G..	16		18		19		16		20									5		17			16
Rat B..				7		9		9+															8+
Rat A..				9		13		10+															11
Animaux dont l'opération n'a pas réussi.																							
Rat F..				23		19		17		16								20		17		16	14	18
Rat D..												10	14	14	9	11							11+
Rat H..	10				14		7		18														13
Rat C..												10	12	12	7	11							10+

TABLEAU II. — *Action de l'hypophysectomie sur l'excrétion de N total* (mg. N/100 g./24 h.).

Jours après opération :		7	8	10	11	13	14	16	17	19	20	33	35	38	41	44	47	48	50	51	53	54	57	
Sujet	Poids moyen pendant l'expérience (g.)																							Valeurs moyennes
Animaux dont l'opération a réussi.																								
Rat G	73	45,0		34,1		25,7		34,3		25,7									27,2		33,2			32,1
Rat A	94				38,5		22,8	23,8																28,3
Rat B	80				40,7		33,7	18,2																30,8
																								30,4
Animaux dont l'opération n'a pas réussi.																								
Rat F	105		38,4		27,8		21,6		29,8		23,3							25,0		26,7		32,0	25,2	27,7
Rat D	109												25,6	23,0	23,1	22,3	33,5							25,5
Rat H	88	34,5		29,1		28,1		43,4 (malade)		33,3														33,8
Rat C	175												27,6	21,4	21,1	20,6	30,7							24,2
																								27,7

Il est difficile de conclure quoi que ce soit de ces données ; les valeurs obtenues chez les animaux à hypophysectomie effective sont à peu près les mêmes que chez ceux dont l'opération n'a pas réussi. Les valeurs faibles obtenues dans certains cas sont probablement le fait d'un mauvais fonctionnement rénal dû à l'état pré-mortel de l'animal. Dans l'ensemble, le volume urinaire est resté normal après l'intervention ; la période de polyurie est passée ici inaperçue, ce qui se conçoit puisqu'elle atteint son maximum de 24 à 48 heures après l'opération, alors que nos analyses n'ont commencé que 7 jours après.

2°) Poids. (Tabl. III).

Les animaux dont l'opération n'a pas réussi atteignent tous des poids supérieurs à ceux des animaux réellement hypophysectomisés. Ces derniers ont des poids moyens de 70 à 95 g. ; les autres s'échelonnent de 100 à 175 g., à l'exception du rat H dont l'état n'était pas satisfaisant. L'hypophysectomie a nettement fait cesser la croissance des animaux observés : le rat G pèse 80 g., 8 jours après l'opération, et a toujours le même poids, 48 jours plus tard.

3°) Grandeur de la dépense azotée globale.

L'excrétion de N total (mg.) a été rapportée à 100 g. de poids par 24 heures (Tableau II).

Les valeurs moyennes sont les mêmes chez les animaux dont l'opération a été effective et chez ceux où elle n'a pas réussi. Dans ce dernier cas, les valeurs sont à peine plus faibles (27,7 de moyenne contre 30,4), mais il s'agit d'animaux pesant un peu plus que les précédents ; à poids égal, le rejet azoté est le même. Il est d'ailleurs du même ordre de grandeur que celui qu'on peut trouver, dans d'autres expériences, sur des animaux normaux, de poids comparables. Dans un travail de G. Mourot [64] nous relevons comme valeur moyenne pour la dépense azotée globale de jeunes rats à l'inanition protéique, celle de 30 mg. d'N total pour 100 g. de poids, pour des rats de 90 g. environ.

Si l'on considère maintenant les valeurs que prend l'excrétion azotée, jour après jour, à la suite de l'opération, on remarque qu'elle tend à baisser — avec certaines irrégularités — ; mais il y a néanmoins une chute. Celle-ci n'est cependant pas une conséquence de l'hypophysectomie puisqu'elle s'observe aussi sur les animaux dont l'opération n'a pas réussi. C'est tout simplement la chute normale due au fait que le sujet n'avait pas encore at-

teint le plateau de sa valeur constante d'excrétion. Remarquons au passage que les animaux hypophysectomisés ne présentent pas l'augmentation prémortelle de l'excrétion azotée totale, bien connue chez les animaux normaux ; dans les jours qui précèdent la mort, si l'excrétion azotée varie, elle présente plutôt des valeurs faibles.

En tout cas, qu'il s'agisse de sa valeur au cours de la mise au niveau de la D.A.E.S. ou de la valeur moyenne autour de laquelle elle oscille pendant l'expérience, l'excrétion azotée globale des animaux hypophysectomisés n'est pas différente de celle des animaux normaux.

On n'observe donc pas ici la baisse de 30 p. 100 que Braier et Morea [20] trouvent sur le Rat hypophysectomisé placé pendant 6 jours à une inanition protéique faisant suite à un régime azoté. La chute que notent ces auteurs n'est rien d'autre que celle qui se produit toujours lorsque des animaux passent d'un régime protéique à un régime sans azote ; les 6 jours pendant lesquels a duré leur essai étaient juste suffisants pour amener les sujets au niveau de leur métabolisme endogène spécifique : l'expérience n'aurait dû commencer que le 7e jour.

Que l'examen soit fait 15 à 20 jours après l'opération, ou 50 jours après, en aucun cas on n'observe de baisse de la dépense endogène.

C'est aussi l'opinion de Ashworth et Cowgill [5] qui, observant une diminution à peine sensible (chute de 23 à 20 mg. de N total par 100 g./24 heures) de la dépense azotée, sur des rats hypophysectomisés soumis pendant 5 jours à l'inanition protéique faisant suite à 13 jours de régime pauvre en azote, en concluent que l'hypophysectomie n'a pratiquement aucune influence sur la grandeur du métabolisme azoté. Nous n'avons pas retrouvé non plus l'augmentation de l'N urinaire, vue par Perla et Sandberg [79] pendant les 3 premières semaines après l'opération et qui subsisterait pendant les 9 semaines suivantes, sur des rats recevant une nourriture protéique.

Il est assez troublant de constater qu'une ablation telle que celle de l'hypophyse qui a un retentissement considérable sur le métabolisme énergétique, semble n'en avoir aucun sur la grandeur du métabolisme azoté. Pourquoi la réduction des échanges respiratoires, confirmée d'une manière très nette par Ashworth et Cowgill [5] n'entraîne-t-elle pas une réduction parallèle de l'excrétion azotée ? Surtout que d'après Lee et Ayres [54 *bis*] la perte de poids des animaux hypophysectomisés porte non seulement sur les graisses, mais sur l'azote, à l'encontre de ce qui se passe chez les témoins.

TABLEAU III. — *Action de l'hypophysectomie sur la répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté.*

Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N total (mg.)	N de NH_3 (mg.)	N urée (mg.)	N ac. am. (mg.)	N bases pur. (mg.)	N allant. mg.	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
Animaux dont l'opération a réussi.									
Rat G. — Valeurs moyennes quotidiennes pour une période de 15 jours (5 à 19 jours après opération).									
71	13	24,05	1,23	11,06	1,36	0,36	2,63	0,76	1,10
Valeurs moyennes quotidiennes pour une période de 6 jours (48 à 53 jours après opération — *meurt*).									
75	12,5	22,25	3,15	9,20	1,48	0,34	7,0	0,64	1,17
Rat B. — Valeurs moyennes quotidiennes pour une période de 9 jours (9 à 17 jours après opération — *meurt*).									
94	23	29,33	2,0	19,50	1,21	0,23	3,06	0,65	0,60
Rat A. — Valeurs moyennes quotidiennes pour une période de 8 jours (9 à 16 jours après opération — *meurt*).									
80	9,5	26,60	2,22	15,15	1,41	0,24	4,02	0,77	0,47
Animaux dont l'opération n'a pas réussi.									
Rat F. — Valeurs moyennes quotidiennes pour une période de 15 jours (6 à 20 jours après opération).									
99	19,6	28,20	2,0	13,35	1,25	0,63	2,36	1,14	1,48
Valeurs moyennes quotidiennes pour une période de 12 jours (46 à 57 jours après opération).									
112	19,3	30,62	2,21	14,50	1,77	0,58	5,4	1,47	1,70
Rat D. — Valeurs moyennes quotidiennes pour une période de 15 jours (33 à 47 jours après opération).									
109	13,5	27,90	2,44	11,25	2,28	0,60	2,61	1,52	1,43
Rat H. — Valeurs moyennes quotidiennes pour une période de 15 jours (5 à 19 jours après opération).									
88	11,0	29,40	2,43	15,74	2,01	0,48	2,11	0,83	1,56
Rat C. — Valeurs moyennes quotidiennes pour une période de 15 jours (33 à 47 jours après opération).									
175	19,2	42,70	1,86	25,25	2,52	0,51	4,56	1,74	1,41

TABLEAU IV. — *Action de l'hypophysectomie sur le rejet des corps puriques et créatiniques.*

Jours après opération	7	8	10	11	13	14	16	17	19	20	33	35	38	41	44	47	48	50	51	53	54	57	Valeurs moyennes
Excreta puriques (mg. N/100 g./24 h.).																							
Animaux dont l'opération a réussi.																							
Rat G..			3,98		3,58		4,29		4,98									5,09	15,27+ (malade)				4,20
Rat A..				4,72		3,59		5,58+															4,63
Rat B..				3,56		3,59		3,44+															3,53
																						Moyenne :	4,12
Animaux dont l'opération n'a pas réussi.																							
Rat F..	2,7					2,0				4,0							5,0				5,3		3,80
Rat D..														3,6	2,9	2,9							3,10
Rat H..					2,5		2,0		4,8														3,10
Rat C..													2,7	2,9		3,1							2,90
																						Moyenne :	3,22
Excrétion de créatinine (mg. N/kg./24 h.).																							
Animaux dont l'opération a réussi.																							
Rat G..	12,6		9,3		8,6		10,0		11,0									8,7					10,0
Rat A..				10,0		7,3		7,5															8,26
Rat B..				7,7		8,1		4,8															6,90
																						Moyenne :	8,40

TABLEAU IV (*suite*).

Jours après opération	7	8	10	11	13	14	16	17	19	20	33	35	38	41	44	47	48	50	51	53	54	57	Valeurs moyennes
Animaux dont l'opération n'a pas réussi.																							
Rat F..		16,1		9,4		7,9		12,4		11,1							11,2		11,1		18,1	12,2	12,17
Rat D..												18,6	13,3	10,7	13,5	12,5							13,72
Rat H..	9,7		9,7		8,6		6,5		12,3														9,36
Rat C..												4,7	12,5	11,5	8,9	12,0							9,92
																						Moyenne :	11,28
Excrétion de créatine (mg. N/kg./24 h.).																							
Animaux dont l'opération a réussi.																							
Rat G..	14,6		16,0		15,0		11,0		18,0									19,3		12,0			15,1
Rat A..				3,3		9,6		2,1															5,0
Rat B..				3,4		7,2		9,4															6,6
																						Moyenne :	8,9
Animaux dont l'opération n'a pas réussi.																							
Rat F..		16,2		11,4		16,5		9,8		22,0							19,8		13,1		16,5	10,1	15,0
Rat D..												11,7	6,8	6,3	13,7	27,8							13,2
Rat H..	9,0		14,5		19,4		15,0		32,5														18,0
Rat C..																							8,0
																						Moyenne :	13,5

On sait combien sont encore peu connues les interrelations entre les glandes endocrines ; on peut imaginer qu'une action de compensation s'exerce, venant de la thyroïde par exemple. Lee et Ayres constatent que chez les animaux privés d'hypophyse, l'atrophie du foie est proportionnellement plus grande que la perte de poids général du corps. Or, chez ces animaux, la teneur du fois en acides aminés, urée, et N non protéique est toujours supérieure à celle de rats témoins mangeant la même quantité d'une même nourriture que les animaux opérés. Des compensations ont dû s'exercer entre les divers organes.

4°) Métabolisme purique.

La somme des déchets principaux représentants le métabolisme purique : N allantoïne + N bases puriques a été calculée par 100 g. de poids. (Tabl. IV). Cette somme est sensiblement plus élevée chez les animaux dont l'opération a été effective que chez ceux de même taille où elle n'a pas réussi : augmentation moyenne de 25 p. 100. Les valeurs extrêmes trouvées pour les animaux à opération réussie vont de 3,53 à 4,63 ; pour les autres, de 2,90 à 3,80. Si on examine les chiffres trouvés au cours du temps il semblerait même que cette excrétion s'accroisse au fur et à mesure qu'on s'éloigne de l'opération, l'augmentation portant essentiellement sur le rejet d'allantoïne.

Il est curieux de remarquer qu'une opération comme la castration — tout au moins celle pratiquée chez l'adulte —, provoque, comme il a été vu, une certaine tendance à la hausse du métabolisme purique (augmentation de 15 p. 100 chez le mâle). Quand on enlève l'hypophyse, il y aurait du côté purique, quelque chose de touché qui ne serait qu'effleuré quand on enlève simplement les glandes sexuelles. L'action de l'hypophyse serait une action de renforcement par rapport à celle des glandes sexuelles.

Ces premières observations indiquent qu'une action hypophysaire s'exerce certainement sur le métabolisme purique et que cette étude mérite d'être reprise. Elle a été constatée d'ailleurs, depuis longtemps, surtout dans des cas pathologiques ; on a signalé que l'acromégalie s'accompagne d'une augmentation du rejet endogène d'acide urique. Braier [19 *bis*] a étudié le métabolisme purique du chien hypophyséoprive soumis à un régime sans azote. La somme des éliminations puriques est un peu supérieure chez les hypophyséoprives à ce qu'elle est chez les témoins (26 mg./kg./24 h. contre 23 mg.). Si l'on décompose la somme de ces excrétions, il y a moins d'acide urique et de bases puriques

chez les hypophyséoprives, mais plus d'allantoïne éliminée ; c'est donc sur l'allantoïne que porte l'augmentation.

Cette action peut se concevoir *a priori*, — l'hypophyse exerçant une action importante sur la diurèse - , si l'on admet qu'un accroissement du rejet en eau va de pair avec une augmentation de l'allantoïne éliminée. Pour notre part, nous n'avons observé aucune action nette sur la diurèse, alors que l'animal est remis des suites opératoires.

5°) Coefficients d'oxydation protidique et purique.

L'examen des coefficients d'oxydation protéique et purique ne permet de déceler aucune modification à la suite de l'hypophysectomie :

Jours après opération	Coefficient d'oxydation protéique			Coefficient d'oxydation purique		
	Rat A	Rat B	Rat G	Rat A	Rat B	Rat G
10	79			88		
11		88	87		91	92
13	69			89		
14		88	79		94	93
16	78		72+	86	93	96
19	79			88		
51	68			93		
54				94		
Valeur moyenne :	74+	88	79+	89+	92+	93+

Les variations observées sont de l'ordre de celles qu'on relève entre plusieurs sujets normaux. Les coefficients d'oxydation purique, en particulier, ne traduisent pas une oxydation plus poussée des corps puriques comme la constatation d'une excrétion accrue d'allantoïne aurait pu le faire penser.

6°) Métabolisme des corps créatiniques.

Les valeurs obtenues, jour après jour, et rapportées au kg. d'animal (tabl. II) sont très incohérentes, ce qui, pour la créatinine tout au moins, est surprenant. Le rejet en créatinine des animaux dont l'opération fut ineffective étant anormalement bas (9,3 à 1?,7), comme pour ceux à opération réussie (4,8 à 12,6), nous ne tirerons aucune conclusion de ces données tant que de nouvelles recherches ne les aurons pas confirmées. On sait que les valeurs normales pour la créatinine s'étagent de 12 à 15.

Pour la créatine, le nombre trop restreint d'animaux observés empêche également toute conclusion, une étude statistique étant nécessaire pour compenser les grandes variations individuelles. Perla et Sandberg [79] voient apparaître une hypercréatinurie chez le rat ♂ pendant les 3 premières semaines après l'opération, avec retour à la normale immédiatement après, alors qu'il ne se passerait rien chez la femelle.

⁂

Si l'hypophyse exerce une action sur le métabolisme azoté, le procédé qui consiste à supprimer cette glande ne permet pas de mettre en évidence une telle action. Il est possible que celle-ci ressorte d'études plus fines portant sur des ablations séparées de chacun des lobes ou sur des points de détail : il y a tout lieu de penser, par exemple, que le métabolisme purique reçoit une impulsion d'origine hypophysaire ; ce problème reste entièrement à résoudre.

Conclusions.

1°) Chez un animal remis du choc opératoire, l'hypophysectomie n'entraîne aucune conséquence proche ou lointaine sur la grandeur de la dépense azotée endogène.

2°) Le catabolisme purique est augmenté sans qu'on observe de variations significatives du volume urinaire.

CHAPITRE II.

CONSÉQUENCES DE LA SURCHARGE EN EXTRAITS HYPOPHYSAIRES SUR LE CATABOLISME AZOTÉ.

Objet du travail.

Etude sur des rats adultes, placés dans des conditions identiques réalisées par la mise au niveau minimum de la dépense azotée endogène spécifique, de l'action respective des extraits hypophysaires sur la dépense azotée globale et sur chaque type de catabolisme (protidique, purique et créatinique). On a expérimenté successivement : l'extrait global de lobe postérieur, l'extrait global de lobe antérieur et l'hormone de croissance du lobe antérieur, cela, tant sur des mâles que sur des femelles.

Marche des expériences.

Elle a été la même que celle utilisée pour les essais de surcharge en hormones sexuelles.

Résultats.

Les résultats rapportés sont toujours des valeurs moyennes calculées pour chacune des périodes, variant de 6 à 8 jours.

I. — Extrait global de lobe postérieur.

Les résultats de nos expériences commencées avec l'Infundibuline Specia, nous ont amené à faire un autre essai avec le Pituglandol Hoffmann-La Roche.

Nous avons injecté, par voie sous-cutanée dans la région ventrale, à 4 rats ♂ adultes et à 2 rats femelles adultes, des doses totales d'Infundibuline variant de 40 à 80 Unités en 4 à 6 jours. Par la suite, nous avons injecté, toujours par voie sous-cutanée dans la région ventrale, des doses totales de Pituglandol variant de 30 à 72 Unités en 5 à 6 jours.

Un fait nous avait frappé, en effet : on observe chez tous les animaux traités à l'Infundibuline, au bout de quelques jours de traitement et sans que les sujets paraissent autrement malades, une chute des poils à l'endroit des injections ; la peau du ventre

se coupe alors sur toute sa longueur, parfois même la musculature abdominale est atteinte et les intestins apparaissent par une plaie béante. Nous avons d'abord pensé qu'il s'agissait d'une atteinte histologique peut-être spécifique de l'extrait post-hypophysaire. Vegh et von Pallos [107] ont signalé que des cobayes recevant de fortes doses d'extrait de lobe postérieur présentent divers phénomènes d'intoxication, perdent leurs poils et montrent à l'autopsie à l'endroit des injections, de l'oedème et une nécrose de la peau. On aurait pu songer également, en tenant compte des propriétés physiologiques de l'extrait de lobe postérieur, à une action vaso-constrictive locale, semblable aux nécroses que peut faire apparaître l'adrénaline en injection sous-cutanée. Mais comme les animaux traités au Pituglandol n'ont pas présenté ces phénomènes, il devenait évident qu'il fallait incriminer le mode de préparation de l'Infundibuline ; nous avons pu reproduire la même action locale sur le Lapin par des injections dans la veine marginale de l'oreille.

Le solvant utilisé dans la préparation de l'Infundibuline étant, comme nous l'avons appris, l'acide acétique, nous avons pu reproduire les mêmes phénomènes nécrotiques en injectant par voie sous-cutanée à des rats, quelques centimètres cubes d'une solution d'acide acétique dilué à la même concentration. L'action cutanée locale observée avec l'Infundibuline n'a donc rien à voir avec l'extrait de lobe postérieur lui-même. De fait, une autre préparation de ce même extrait, comme le Pituglandol, ne provoque pas les mêmes phénomènes ; dans ce cas, le solvant est un sérum salé contenant un mélange de chlorure de sodium et de phosphate de soude, et la préparation a, comme la précédente, un pH voisin de 4.

1°) Volume urinaire.

La considération de la grandeur du volume urinaire est particulièrement importante lorsqu'il s'agit d'un produit du lobe postérieur qui règle le métabolisme de l'eau et exerce ainsi une action marquée sur la diurèse.

Que l'on examine les volumes urinaires en valeur absolue (tabl. I) ou rapportés au poids (tabl. II), on trouve tous les modes de réaction possibles et cela, alors que le régime apporte à l'organisme toujours le même volume d'eau. Chez quelques individus (rats E, K, L), le volume urinaire augmente très légèrement au moment des injections ; dans 2 cas, il ne bouge pas ; chez le reste des animaux (4 sur 9), il diminue, mais dans des proportions très modestes. A vrai dire, on n'observe aucune action bien nette,

ni constante, de l'extrait de lobe postérieur sur le volume urinaire.

Est-ce si étonnant ? On sait qu'en réalité l'extrait de lobe postérieur exerce sur la sécrétion urinaire des actions très différentes suivant l'état de l'animal ; en outre, il y aurait action diurétique à petite dose, action anti-diurétique à forte dose.

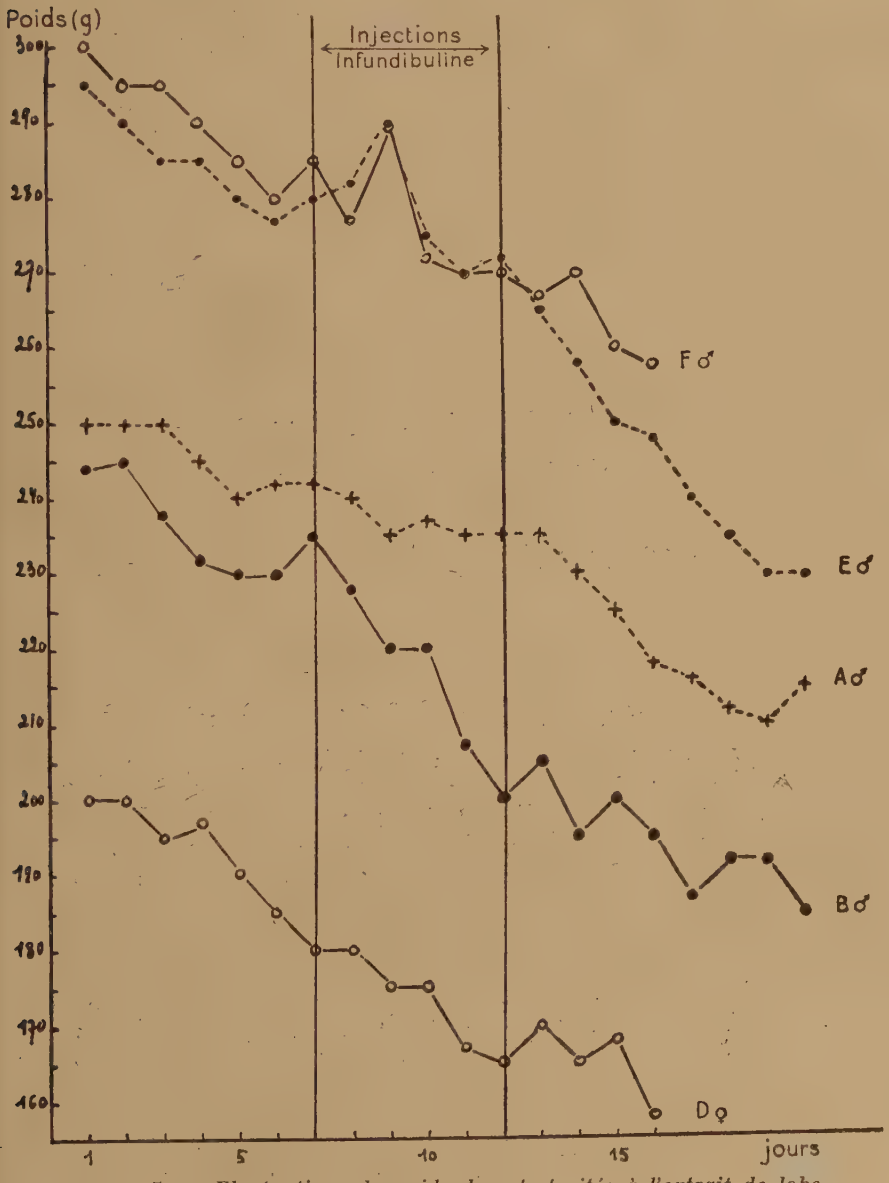


FIGURE 7. — *Fluctuations du poids de rats traités à l'extrait de lobe postérieur en fonction de la durée de l'expérience.*

2°) Poids.

Les valeurs moyennes calculées pour chaque période ne montrent rien d'autre que la chute banale de poids qui accompagne l'évolution de l'inanition protéique. L'examen des valeurs trouvées jour après jour (fig. 7 et fig. 8) indiquerait néanmoins une augmentation ou une stabilisation du poids dans les premiers jours des injections. Cette augmentation est d'ailleurs immédiatement compensée par une baisse. Puis lorsque les injections cessent, le poids reprend sa chute ralentie. On a l'impression, là encore, qu'intervient essentiellement le déséquilibre créé par l'établissement et la cessation des injections.

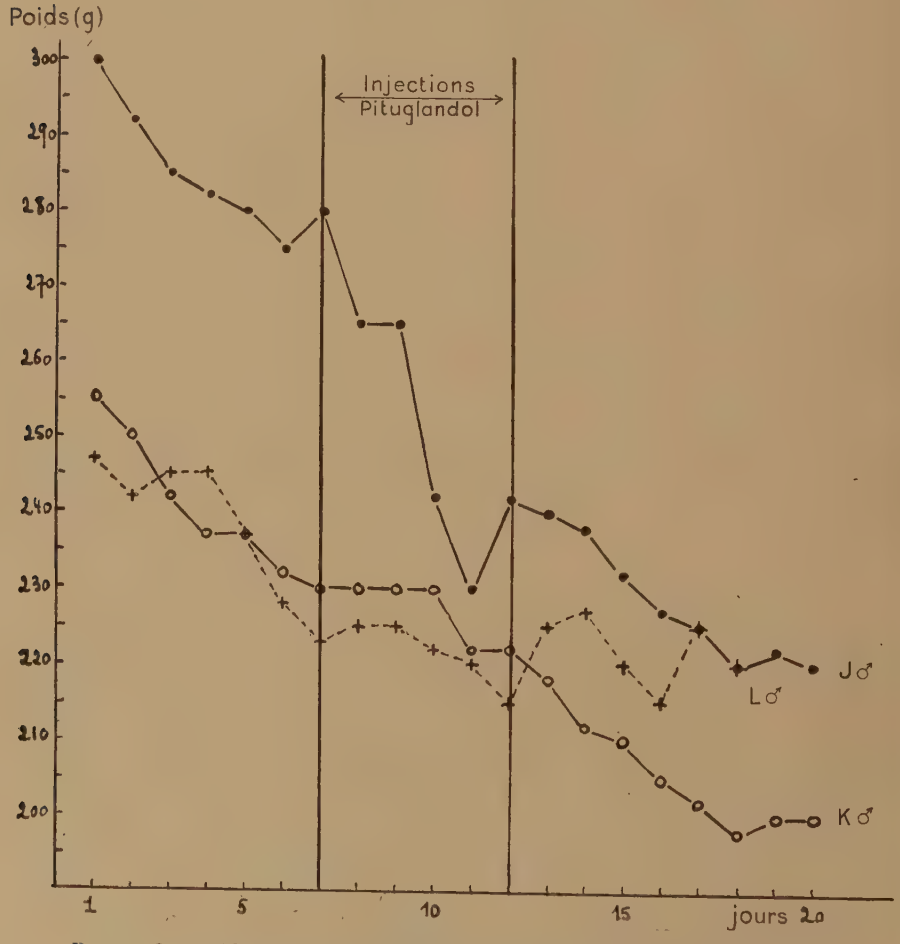


Figure 8. — *Fluctuations du poids de rats traités à l'extrait de lobe postérieur en fonction de la durée de l'expérience.*

TABLEAU I. — *Conséquences de la surcharge en extrait post-hypophysaire sur la répartition des représentants urinaires du catabolisme azoté.*
(Valeurs moyennes quotidiennes pour des périodes de 6 à 8 jours).

Sujet		Poids (mg.)	Vol. urin. (cm_3)	N total (mg.)	N de NH_3 (mg.)	N urée (mg.)	N ac. am. (mg.)	N bases pur. (mg.)	N allant. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
					Infundibuline.						
D ♀.. 40 Un.	Prépériode	192	18	52,18	4,02	26,44	1,81		6,0	1,88	0,94
	Période fondamentale	176	11	54,37	3,18	28,32	2,36		5,2	1,82	1,9
	Postpériode	164	24	48,90	3,95	15,90	2,24		6,3	2,11	0,38
B ♂.. 50 Un.	Prépériode	237	27	56,08	4,40	28,64	2,47		7,3	3,15	1,19
	Période fondamentale	217	23	52,18	3,85	24,92	3,78		5,1	2,0	2,85
	Postpériode	194	15	43,12	2,96	19,64	2,34		4,2	2,0	0,53
A ♂.. 70 Un.	Prépériode	245	33	55,15	3,97	22,40	3,66		8,1	3,25	0,83
	Période fondamentale	236	30	44,76	4,40	23,96	3,99		5,7	2,23	1,25
	Postpériode	217	23	43,74	3,72	15,64	2,00		7,4	2,22	0,28
E ♂.. 80 Un.	Prépériode	286	28	51,56	5,73	19,82	3,29		6,8	3,79	0,09
	Période fondamentale	274	30	70,38	8,08	28,72	4,39		7,4	3,37	3,75
	Postpériode	240	23	79,53	10,67	43,58	2,43		7,6	4,6	2,66
F ♂.. 80 Un.	Prépériode	290	24	51,09	6,32	20,67	2,97		6,0	3,8	0,05
	Période fondamentale	277	19	59,69	4,82	29,32	3,59		5,3	3,25	2,39
	Postpériode	263	25	69,37	4,80	46,40	2,93		7,7	3,95	1,35
C ♀.. 80 Un.	Prépériode	195	16	39,37	4,78	15,30	2,85		5,5	1,72	0,77
	Période fondamentale	178	12	41,95	3,07	17,20	2,68		4,9	1,41	2,38
	Postpériode	—	—	—	—	—	—		—	—	—
					Pituglandol.						
J ♂.. 30 Un.	Prépériode	287	23	57,96	3,87	28,90	4,50	0,95	9,4	2,74	0,84
	Période fondamentale	250	13	62,94	4,70	34,0	4,43	0,68	7,1	2,30	1,55
	Postpériode	221	22	46,87	3,62	18,80	5,18	0,73	7,7	3,40	0,41
K ♂.. 36 Un.	Prépériode	243	22	49,84	6,27	23,53	3,34	0,87	7,1	2,41	1,01
	Période fondamentale	220	27	50,27	6,30	27,71	3,54	1,0	6,7	2,55	1,12
	Postpériode	204	22	45,47	4,12	18,90	3,23	0,83	6,2	3,34	0,72
L ♂.. 72 Un.	Prépériode	240	21	55,80	3,26	28,80	4,06	0,82	7,2	2,88	1,15
	Période fondamentale	226	34	51,91	4,12	25,1	3,95	0,88	7,4	2,72	1,43
	Postpériode	224	31	43,90	2,20	17,1	3,35	0,97	—	2,45	1,21

TABLEAU II. — *Conséquences de la surcharge en extrait post-hypophysaire sur :*

Sujet	Dose (Unité)	Dépense azotée totale (N total mg./100 g./24 h.)		Volume urinaire (cm^3 urine/100 g./24 h.)		Rejet excreta puriques (mg N déchets puriques/100 g./24 h.)		Rejet créatinine (mg. N créatinine/kg/24 h.)				Rejet créatine (mg. N créatine/kg./24 h)			
		Moyenne des pré et post périodes	Période fondamentale	Moyenne des pré et post périodes	Période fondamentale	Moyenne des pré et post périodes	Période fondamentale	Pré période	Post période	Moyenne	Période fondamentale	Pré période	Post période	Moyenne	Période fondamentale
						Infundibuline.									
D ♀..	40	28,4	30,9	11,7	6,2	3,4	2,9	9,7	12,8	11,2	10,3	4,8	2,3	3,5	10,7
B ♂..	50	23,0	24,0	9	10,5	2,6	2,3	13,2	10,3	11,7	9,2	5,0	2,7	3,8	13,1
A ♂..	70	21,4	18,9	12	12	* (uniquement allantoïne) 3,3	2,4	13,2	10,2	11,7	9,4	3,3	1,2	2,2	5,2
E ♂..	80	24,9	25,6	9,5	10,9	2,7	2,7	13,2	19,1	16,1	12,2	0	11,0	5,5	13,6
F ♂..	80	21,8	21,5	8,6	6,8	2,4	1,9	13,1	15,0	14,0	11,7	0	5,1	2,5	8,6
C ♀..	80	* (prépériode) 20,1	23,5	8,2	6,7	2,8	2,7	8,8	—		7,8	3,9	—		13,3
						Pituglandol.									
J ♂..	30	20,6	25,1	9,0	5,2	3,7	3,1	9,5	15,3	12,4	9,2	2,9	1.8	2,3	6,2
K ♂..	36	21,3	22,8	10,0	12	3,3	3.5	9,9	16,3	13,1	11,5	4,1	3,5	3,8	5,0
L ♂..	72	21,3	22,9	11,2	15,0	3,3	3,6	12,0	10,9	11,4	12,0	4,7	5,4	5,0	6,3

3°) Grandeur de la dépense azotée globale.

On n'observe aucune variation précise sur la dépense azotée globale. A part 1 diminution et 1 maintien, sur 9 cas, il y a eu dans l'ensemble des 7 autres cas, une légère augmentation de l'excrétion de l'N total rapportée au poids (tabl. II). Mais on constate que dans 2 cas au moins (E et F), cette augmentation s'est poursuivie pendant la postpériode, indiquant qu'un phénomène supplémentaire a dû intervenir. On peut donc dire que la D.A.E.S. ne présente aucune modification sensible.

4°) Répartition des éléments de la dépense azotée globale.

Catabolisme protéique. — La part prise par le catabolisme protéique ne présente aucune variation systématique ; l'excrétion de l'N de l'urée, en particulier, reflète exactement les variations assez capricieuses de l'excrétion de N total.

Catabolisme purique (tabl. II). — Le catabolisme purique ne montre aucune modification sous l'action de l'extrait de lobe postérieur. Fleischmann et Salecker [30] avaient cependant constaté qu'un chien à l'équilibre azoté, recevant des injections d'extrait post-hypophysaire, augmente son rejet d'allantoïne alors que celui de N total ne bouge pas. Mais pour Falta et Priestley [28], si l'excrétion d'acide urique augmente sous l'action des extraits post-hypophysaires, celle de l'allantoïne diminuerait. De telles variations pourraient être dues à l'influence de ces extraits sur la diurèse, si l'on admet un lien entre la diurèse et l'excrétion d'allantoïne.

Chez nos rats placés au niveau de leur dépense azotée spécifique, les extraits post-hypophysaires n'ont pas affecté la diurèse et ils n'ont eu aucun retentissement sur le rejet des excreta puriques.

Créatinine (tabl. II). — A une seule exception près, celle du rat L, chez qui elle ne baisse que lors de la postpériode, la créatinine rapportée au poids a toujours diminué pendant la période expérimentale, et cela d'une façon qui n'est pas négligeable puisqu'elle est de l'ordre de 15 p. 100. Mais il y a, en général, par compensation, une remontée au-delà de la valeur primitive, pendant la postpériode.

Créatine (tabl. II). — En revanche, la créatine a toujours augmenté et cela dans des proportions notables, puisque le plus sou-

vent elle double ou triple. Mais sa valeur rediminue pendant la postpériode.

Ces observations concordent avec celles de Beard et Pizzolato [9] qui, chez le Rat nourri, voient augmenter la créatinurie sous l'action de la Pitressine ou de la Pitocine, avec rétention corrélative de créatinine. Ces auteurs estiment que le lobe postérieur stimule l'excrétion de créatine tout en provoquant une augmentation de la créatine du muscle.

TABLEAU III. — *Conséquences de la surcharge en extrait post-hypophysaire sur la valeur des divers coefficients d'oxydation.*

Sujet		Coefficient d'oxydation protéique	Coefficient d'oxydation purique	Coefficient ammoniurique
	Infundibuline.			
D ♀.. 40 Un.	Moyenne des pré et postpériodes.	77		14,5
	Période fondamentale.....	83		9
	Différence.....	+6		—5,5
B ♂.. 50 Un.	Moyenne des pré et postpériodes.	78		12
	Période fondamentale.....	76		11
	Différence.....	—2		—1
A ♂.. 70 Un.	Moyenne des pré et postpériodes.	73,5		14,5
	Période fondamentale.....	74,0		13
	Différence.....	0		—1,5
E ♂.. 80 Un.	Moyenne des pré et postpériodes.	74		18,5
	Période fondamentale.....	69		19
	Différence.....	— 5		0
F ♂.. 80 Un.	Moyenne des pré et postpériodes.	77		14,5
	Période fondamentale.....	77		12
	Différence.....	0		—2,5
C ♀.. 80 Un.	Moyenne des pré et postpériodes.	66		20
	Période fondamentale.....	74		13
	Différence.....	+8		—7
	Pituglandol.			
J ♂.. 30 Un.	Moyenne des pré et postpériodes.	72,5	90,5	11,5
	Période fondamentale.....	78	91	10
	Différence.....	+5,5	0	—1,5
K ♂.. 36 Un	Moyenne des pré et postpériodes.	71,5	88,5	16,5
	Période fondamentale.....	73	87	16
	Différence.....	+1,5	—1,5	0
L ♂.. 72 Un.	Moyenne des pré et postpériodes.	77	89	8,5
	Période fondamentale.....	75	89	12
	Différence.....	—2	0	+3,5

On pourrait se demander s'il n'y a pas lieu d'incriminer un fait technique comme cause de cette augmentation. On sait que l'extrait de lobe postérieur en injection provoque toujours de

l'hyperglycémie. Si cette hyperglycémie s'accompagne de glycosurie, il se peut que le glucose présent dans l'urine — qui, on le sait, est lui aussi capable de réduire l'acide picrique en acide picramique —, vienne augmenter la créatinine dosée. Mais s'il en était ainsi la créatinine totale aurait augmenté aussi bien que la créatinine préformée, et leur différence qui exprime la créatine, n'aurait pas varié. Il n'y a donc rien à redouter de ce côté.

Il reste surprenant que, dans ce cas, une augmentation nettement caractérisée du rejet de créatine ne va pas de pair avec une augmentation franche du catabolisme protéique et de la dépense globale, comme nous l'avons vu dans tous les autres cas. La créatine a augmenté même lorsque la dépense n'a pas bougé ou a diminué.

5°) Caractères du catabolisme protidique et purique. (Tabl. III).

Ni le coefficient d'oxydation protéique, ni le coefficient d'oxydation purique ne présentent la moindre variation. Comme nous avions cru remarquer parfois une augmentation de l'excrétion de l'ammoniaque au moment des injections (due peut-être à l'acidité des extraits utilisés) nous avons calculé également le coefficient d'ammoniurie. Il ne permet pas non plus de déceler une modification dans la part prise par l'ammoniaque dans le catabolisme protéique sous l'influence de l'extrait de lobe postérieur.

⁂

La seule modification du catabolisme azoté, observée comme conséquence de l'extrait post-hypophysaire, est une réaction du métabolisme des corps créatiniques : hausse de la créatinurie, diminution du rejet de la créatinine. Les deux préparations utilisées ont la même action, mais le Pituglandol semble agir moins profondément : les hausses les plus considérables de la créatinurie sont provoquées par l'Infundibuline.

L'augmentation de la créatinurie est un phénomène assez banal qui surprend peu, même s'il est le fait d'une action spécifique de l'extrait de lobe postérieur, mais la diminution de la créatinine urinaire est plus frappante. Peut-être faut-il y voir la première manifestation d'une action sur la diurèse qui nous est restée masquée autrement. C'est bien ce que semble penser Bjering [14] qui observe une diminution de la constante de Van Slyke (Harnstoffclearance) en même temps qu'une diminution du rejet de créatinine sous l'action de l'hormone post-hypophysaire. La réac-

tion de la créatininurie serait le témoin peut-être le plus sensible d'une action sur la filtration rénale.

Conclusions.

L'extrait global de lobe postérieur a une action à peu près nulle sur le catabolisme azoté, à l'exception d'une réduction de la créatinine urinaire et d'une forte augmentation de la créatinurie.

II. — Extrait global de lobe antérieur.

Le produit utilisé sur des rats adultes (4 ♂ et 2 ♀) a été le Préglandol Roche ; cette préparation qui n'existait pas dans le commerce en 1937, nous avait été livrée à titre expérimental par les Laboratoires Hoffmann-La Roche (*). C'est un extrait global de lobe antérieur en émulsion huileuse : il contient principalement l'hormone gonadotrope, l'hormone thyréotrope, mais son activité sur la croissance n'est pas dosée.

Les doses totales injectées ont varié chez les 6 animaux de 19 à 21 Unités réparties en 6 à 8 jours. Les injections sont faites par voie intrapéritonéale.

Dans les deux premières heures qui suivent les injections les animaux ont l'air très malades ; ils restent prostrés, comme à demi-morts dans un coin de la cage, puis reviennent à leur état normal peu de temps après. Pourtant, 2 des rats (B et F) étant morts en cours d'expérience, nous les avons autopsiés et nous avons sacrifié par la suite tous les autres sujets. Tous présentaient à l'autopsie un foie à traînées blanchâtres caractéristiques de l'infiltration grasse. On sait, en effet, que les extraits pré-hypophysaires possèdent un pouvoir cétogène (leur injection provoque une augmentation des corps cétoniques chez le Rat à un régime gras) et que, d'après Best et Campbell [11], leur injection à forte dose provoque un gros dépôt de graisses dans le foie ; ce serait même là le procédé le plus efficace parmi ceux qui existent, pour faire des « foies gras ». Les divers auteurs s'accordent (Best et Campbell [11] ; Gray [36]) sur le fait que la femelle réagit toujours mieux que le mâle.

(*) Nous tenons à remercier ici la Maison Hoffmann-La Roche pour les produits qu'elle a eu l'amabilité de nous livrer gracieusement.

TABLEAU IV. — *Conséquences de la surcharge en extrait pré-hypophysaire global sur la répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté.* (Valeurs moyennes quotidiennes calculées pour des périodes de 4 à 8 jours).

Sujet		Dose	Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N total (mg.)	N de NH_3 (mg.)	N urée (mg.)	N ac. am. (mg.)	N bases pur. (mg.)	N allant. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
E ♀	Prépériode...	19 Unités en 6 jours	153	22	41,87	1,87	22,2	1,80	0,54	5,44	2,26	1,06
	Pér. fondam..		143	17,5	33,87	5,07	11,1	2,62	0,60	5,30	2,22	1,83
	Postpériode...		132	18	33,62	1,57	17,0	1,65	0,52	5,28	2,10	1,22
F ♀	Prépériode...	19 Unités en 6 jours	160	18,5	46,37	2,0	22,9	1,82	0,51	5,33	2,18	1,32
	Pér. fondam..		147	17	35,37	5,1	11,8	2,82	0,52	5,04	2,25	1,67
	Postpériode...		140	20	33,35	2,45	12,7	2,13	0,60	5,68	2,43	2,25
D ♂	Prépériode...	20 Unités en 6 jours	213	28	57,75	2,02	34,4	2,27	0,66	5,21	2,70	1,61
	Pér. fondam..		197	10	45,87	5,70	17,8	3,55	0,71	8,40	2,32	1,59
	Postpériode...		182	21	33,5	1,52	16,9	1,14	0,54	5,92	2,44	0,29
C ♂	Prépériode...	21 Unités en 6 jours	188	33,5	39,75	1,95	21,10	2,23	0,76	5,50	2,36	1,44
	Pér. fondam..		170	13,5	45,83	5,82	20,0	2,14	0,72	5,85	2,26	6,28
	Postpériode...		159	27	33,58	2,45	17,8	2,85	0,65	4,50	2,28	0,29
B ♂	Prepériode...	22 Unités en 7 jours	215	27,5	39,7	2,58	18,42	2,74	0,82	5,85	2,66	2,57
	Pér. fondam..		204	28	46,75	7,40	12,3	3,53	0,82	8,26	2,58	5,25
	Postperiode...		mort									
A ♂	Prepériode...	27 Unités en 8 jours	255	29,5	54,0	2,66	30,7	3,42	0,85	6,75	2,66	2,50
	Pér. fondam..		235	16,5	53,71	9,80	19,6	3,77	0,70	8,78	2,95	3,41
	Postperiode...		207	22,5	45,60	2,49	22,36	2,71	0,69	10,35	3,13	1,14

1°) Volume urinaire. (Tabl. IV).

Le volume urinaire baisse d'une manière accentuée dans tous les cas pendant la période des injections ; il remonte pendant la postpériode. Chez 1 sujet seulement (rat B qui meurt à la fin de la période expérimentale) on ne remarque pas de différence entre les valeurs moyennes de la prépériode et celles de la période à injection.

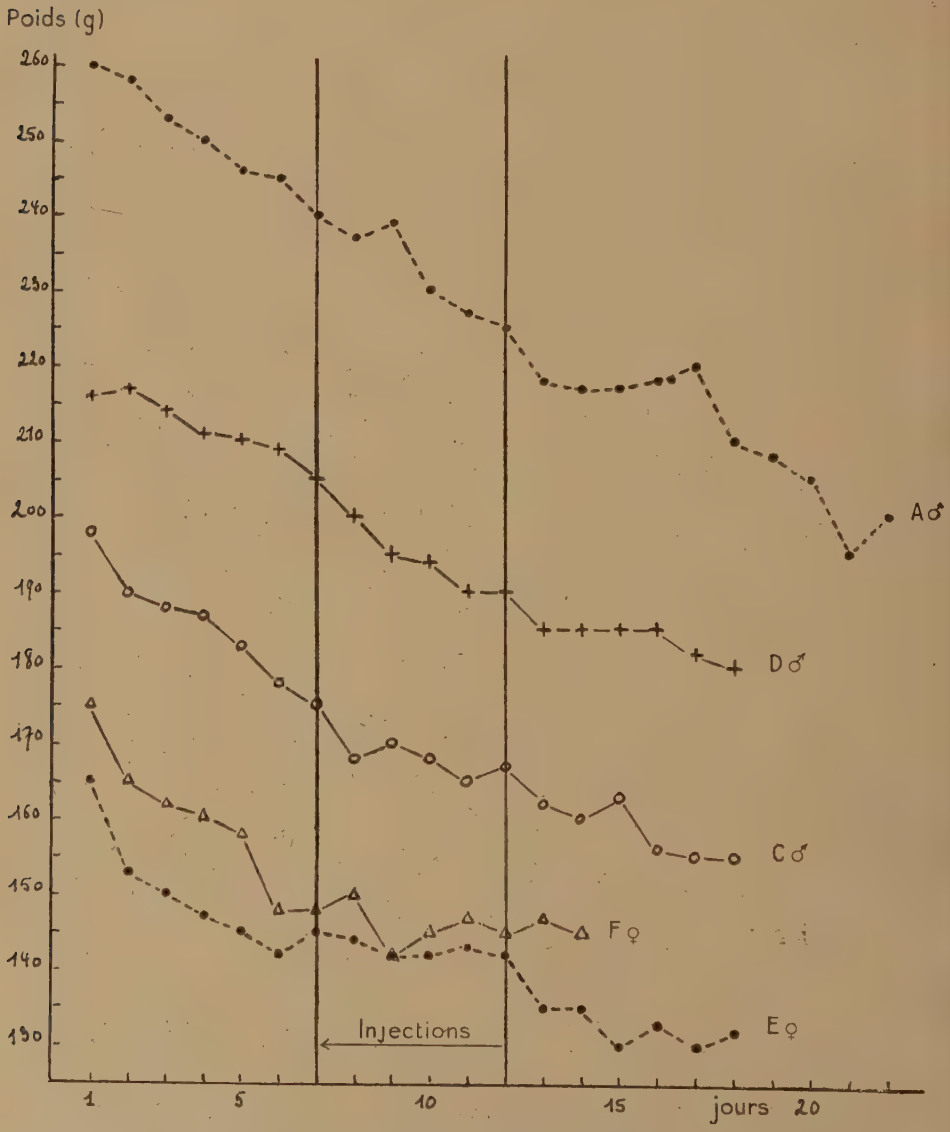


Figure 9. — *Fluctuations du poids au cours du temps chez des rats traités à l'extrait global de lobe antérieur.*

2°) Poids.

La considération des valeurs moyennes n'aboutit à aucun résultat intéressant : le poids diminue régulièrement comme il est de règle au cours de l'inanition protéique. Mais si l'on examine les valeurs trouvées jour après jour (fig. 9), il semble qu'il y ait lieu de séparer les résultats obtenus sur les mâles de ceux obtenus sur les femelles. Chez ces dernières, on note un ralentissement de la chute de poids pendant la durée des injections, ralentissment qu'on n'observe pas chez les mâles.

3°) Grandeur de la dépense azotée globale. (Tabl. V).

Dans l'ensemble les variations de la grandeur de la dépense azotée sont faibles et peu cohérentes. Nous pensons ici encore qu'il y a lieu de séparer les conséquences observées chez le mâle et celles observées chez la femelle. Tandis que chez 4 ♂, la D.A.E.S. rapportée au poids a augmenté ou n'a pas bougé, sur les 2 ♀ étudiées elle a diminué d'environ 10 p. 100 pendant la période expérimentale.

Les valeurs expérimentales trouvées jour après jour montrent que dans tous les cas il y a une augmentation de l'N total rejeté au cours des premiers jours des injections. Sans doute faut-il incriminer là les symptômes de malaises qui apparaissent au début des injections et qui retentissent sur l'état général et l'appétit des sujets.

4°) Répartition des éléments de la dépense azotée globale.

Catabolisme protéique. (Tabl. IV). — La considération de l'N de l'urée conduirait à conclure à une chute du catabolisme protéique sous l'action de l'extrait pré-hypophysaire. En effet, l'N de l'urée diminue pendant la période des injections et tend à reprendre des valeurs plus élevées pendant la postpériode. Mais on s'aperçoit que pendant le même temps l'N de l'ammoniaque a considérablement augmenté, tandis que l'N des acides aminés augmentait plus modérément. Il y a toujours accroissement de l'NH_3 rejeté et corrélativement (sauf dans le cas du rat C) une hausse légère de l'amino-acidémie, montrant une fois de plus un lien entre l'ammoniurie et la désamination des acides aminés. Si bien que dans l'ensemble la somme N urée + N de NH_3 + N acides aminés, représentative du catabolisme protéique, ne subit que des changements très faibles, sauf chez les femelles où elle est toujours manifestement diminuée comme la D.A.E.S.

TABLEAU V. — *Conséquences de la surcharge en extrait pré-hypophysaire global sur :*

Sujet	Dose	Dépense azotée totale (= tot. mg / 100 g /24 h.)		Volume urinaire (cm³ urine/ 100 g /24 h.)		Rejet excreta purique (mg. N excreta pur /100 g /24 h.)		Rejet créatinine (mg. N créatinine/ kg /24 h.)				Rejet créatine (mg. N créatine/ kg./24 h.)			
		Moyenne des pré et post-périodes	Période fondamentale	Moyenne des pré et post-périodes	Période fondamentale	Moyenne des pré et post-périodes	Période fondamentale	Pré-période	Post-période	Moyenne	Période fondamentale	Pré-période	Post-période	Moyenne	Période fondamentale
E ♀..	19 Unités en 6 jours	26,5	23,6	14,0	12,2	4,1	4,1	14,7	15,9	15,3	15,5	6,9	9,2	8,0	12,7
F ♀..	19 Unités en 6 jours	26,5	24,0	12,8	11,5	4,0	3,4	13,6	17,3	15,4	15,3	8,2	16,0	12,1	11,3
D ♂..	20 Unités en 6 jours	23,1	23,2	12,1	5,9	3,1	4,6	12,6	13,4	13,0	11,7	7,5	1,5	4,5	3,0
C ♂..	21 Unités en 6 jours	21,1	26,9	17,4	7,9	3,2	3,8	12,5	14,3	13,4	13,2	7,6	1,3	9,4	36,9
B ♂..	22 Unités en 7 jours	18,4 (hétérogènes)	22,9	*12,7	13,7	*3,1	4,4	12,3			12,6	11,9			25,7
A ♂..	27 Unités en 8 jours	21,5	22,8	11,2	7,0	4,0	4,0	10,4	15,1	12,7	12,5	9,8	5,5	7,6	14,5

Cette hausse de l'ammoniaque est un phénomène important en quantité, puisque le rejet peut tripler pendant la période des injections ; il redescend immédiatement après. On sait que l'augmentation du rejet ammoniacal est un des moyens d'assurer la régulation de la neutralité de l'organisme en maintenant constant le rapport acido-basique du sang. Avant de conclure à une action spécifique de l'hormone du lobe antérieur sur l'ammoniurie, il fallait donc chercher si cette action n'était pas due à un facteur accessoire troublant le rapport acido-basique. Nous nous sommes demandé s'il ne fallait pas incriminer le corps gras servant de solvant à l'hormone ; renseignement pris, il s'agissait de l'huile de sésame. Dans des essais témoins, nous avons injecté de l'huile de sésame à des rats dans les mêmes conditions expérimentales. Jamais nous n'avons vu de modification de l'excrétion ammoniacale. Il s'agit donc bien d'une action provoquée par l'extrait préhypophysaire même. Mais ce ne doit pas être une action directe ni spécifique sur le catabolisme protéique.

On sait en effet que pour certains auteurs il existerait dans le lobe antérieur plusieurs principes qui provoqueraient de l'hyperglycémie : un principe dit diabétogène, et un principe cétogène qui causerait en outre de l'hypercétonémie due à l'augmentation du taux d'acide β-oxybutyrique, et de l'hypercétonurie. Ce dernier phénomène entraînant de l'acidose, il est normal dès lors que l'organisme réagisse par un accroissement de l'ammoniurie. C'est également à l'existence de ces principes qu'il faut attribuer l'infiltration grasse du foie que nous avons constatée chez tous les animaux soumis à ce traitement.

L'augmentation de l'ammoniaque urinaire n'est donc qu'une conséquence indirecte et secondaire de l'extrait global de lobe antérieur sur le métabolisme azoté.

Catabolisme purique. (Tabl. V). — Dans 3 cas sur 6, les modifications observées sont nulles ; les augmentations notées dans les 3 autres cas ne peuvent donc pas être considérées comme obligatoires et nous conclurons à une absence d'action sur le catabolisme purique de l'extrait pré-hypophysaire.

Créatinine. (Tabl. VI). — L'excrétion de ce composé reste remarquablement constante si l'on compare les valeurs de la période expérimentale à la moyenne des pré et postpériodes ; mais ce faisant, on laisse échapper la constatation d'une légère hausse progressive, surtout sensible chez les femelles.

Créatine. — En revanche, la créatinurie augmente considérablement. Dans le cas du rat F, il semble y avoir exception, c'est que

TABLEAU VI. — *Conséquences de la surcharge en extrait pré-hypophysaire global sur la grandeur de la D.A.E.S. et la répartition de ses constituants.*

Nature des périodes	Dépense azotée endogène totale (N tot. mg.)	Métabolisme protéique [N uréé + N aminé + N de NH_3] (mg.)	Métabolisme purique [N allantoïne + N corps pur] (mg.)	Métabolisme des corps créatiniques	
				N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
Rat A ♂.					
Prépériode	54,0	36,78	7,60	2,66	2,50
Postpériode	45,6	27,56	11,09	3,15	1,14
Moyenne des pré et postpériodes	49,8	32,17	9,34	2,90	1,82
Période fondamentale	53,71	33,17	9,48	2,95	3,41
Différence	+3,91	+1,0	+0,17	+0,05	+1,59
Différence en p. 100	+7,8	+3,1	+1,8	+1,7	+87
Rat C ♂.					
Prépériode	39,75	25,28	6,26	2,36	1,44
Postpériode	33,53	23,10	5,15	2,28	0,29
Moyenne des pré et postpériodes	36,64	24,19	5,70	2,32	0,86
Période fondamentale	45,83	27,96	6,57	2,26	6,28
Différence	+9,19	+3,77	+0,87	−0,14	+5,42
Différence en p. 100	+25,0	+15,6	+15,2	−6,0	+630
Rat B ♂ * (malade, meurt à la fin de la période fondamentale).					
Prépériode	39,7	23,74	6,67	2,66	2,57
Période fondamentale	46,7	23,23	9,08	2,58	5,25
Différence	+7,0	−0,51	+2,41	−0,06	+2,68
Différence en p. 100	+17,6	−2,1	+36,1	−2,2	+104
Rat D ♂.					
Prépériode	57,75	38,69	5,87	2,70	1,61
Postpériode	33,5	19,56	6,46	2,44	0,29
Moyenne des pré et postpériodes	45,62	29,12	6,16	2,57	0,95
Période fondamentale	45,87	27,05	9,11	2,32	1,59
Différence	+0,25	−2,07	+2,95	−0,25	+0,64
Différence en p. 100	+0,5	−7,1	+47,8	−9,7	+67
Rat E ♀.					
Prépériode	41,87	25,88	5,98	2,26	1,06
Postpériode	33,62	29,27	5,80	2,10	1,22
Moyenne des pré et postpériodes	37,74	23,07	5,89	2,18	1,14
Période fondamentale	33,87	18,79	5,90	2,22	1,83
Différence	−3,87	−4,28	0	+0,04	+0,69
Différence en p. 100	−10,2	−18,5	0	+1,8	+60
Rat F ♀.					
Prépériode	46,37	26,72	5,84	2,18	1,32
Postpériode	33,35	17,28	6,28	2,43	2,25
Moyenne des pré et postpériodes	39,86	22,00	6,06	2,30	1,78
Période fondamentale	35,37	19,72	5,54	2,25	1,67
Différence	−4,49	−2,28	−0,52	−0,05	−0,09
Différence en p. 100	−11,2	−10,3	−8,5	−2,0	−5,0

tout simplement l'augmentation n'est apparue que dans la post-période. Rapporté au poids, le rejet de créatine varie de 65 à 650 p. 100. Nos observations corroborent sur ce point celles de Pizzolato et Beard [80] ; mais nous n'avons pas constaté comme ces auteurs de diminution de la créatinine urinaire.

Ici encore, il faut nous demander si la réaction colorée, utilisée pour le dosage de la créatinine, n'est pas troublée par les produits nouveaux qui apparaissent dans l'urine sous l'action de l'extrait expérimenté. L'extrait préhypophysaire contenant un principe diabétogène et un principe cétogène, il y a apparition de glycosurie et de cétonurie. Or, le sucre réagit dans la réaction de Folin en réduisant, comme la créatinine, l'acide picrique en acide picramique. Ne risque-t-on pas, dès lors, d'avoir une erreur en plus dans des urines renfermant du sucre ? Nous avons vu déjà, dans le cas de l'extrait de lobe postérieur, que cette éventualité ne peut jouer pour la créatine qui est évaluée par différence entre la créatinine totale et la créatinine préformée.

Les corps cétoniques, au contraire, affaiblissent la coloration et provoquent ainsi une diminution de la teneur apparente en créatinine. Nous n'avons pas à redouter cette possibilité ici puisque le rejet de créatinine n'a pas varié. Que se passe-t-il pour la créatine ? En admettant que l'urine ait contenu des corps cétoniques, on se serait débarrassé de ceux-ci loors du passage à l'autoclave et de l'anhydridation de la créatinine préformée. Il s'ensuit que la différence entre la créatinine totale et la créatinine préformée semblerait apparemment plus grande qu'elle ne l'est réellement.

Cette hypothèse mérite d'être retenue, puisque c'est bien une augmentation de créatine que nous relevons après action d'extrait global de lobe antérieur. Nous regrettons de ne pas l'avoir vérifiée au moment voulu, l'absence actuelle du produit ne nous permettant pas d'entreprendre la vérification nécessaire. Il subsiste dès lors un doute sur la nature de l'hypercréatinurie observée lors de l'administration d'extrait préhypophysaire global.

5°) Caractères du catabolisme protidique et purique. (Tabl. VII).

Dans tous les cas, le coefficient d'oxydation protidique baisse toujours très fortement au moment des injections. Mais ce n'est là qu'une conséquence de la hausse considérable de l'excrétion ammoniacale. A la seule exception du rat E, le coefficient d'ammoniurie augmente toujours beaucoup pendant la période expé-

TABLEAU VII. — *Conséquences de la surcharge en extrait préhypophysaire global sur les divers coefficients.*

Nature des périodes	Coefficient d' oxydation protéique	Coefficient d' oxydation purique	Coefficient d' ammoniurie
Rat A ♂.			
Prépériode	83	88	7
Postpériode	80	93	9
Moyenne des pré et postpériodes	81,5	90,5	8
Période fondamentale	59	92	29
Différence	—22,5	+ 1,5	+21
Rat B ♂.			
Prépériode	77	87	10
Postpériode			
Moyenne des pré et postpériodes			
Période fondamentale	52	90	31
Différence	—25	+ 3	+21
Rat C ♂.			
Prépériode	83	87	7
Postpériode	77	87	10
Moyenne des pré et postpériodes	80	87	8,5
Période fondamentale	71	88	20
Différence	— 9	+ 1	+12,5
Rat D ♂.			
Prépériode	88	88	5
Postpériode	86	91	7
Moyenne des pré et postpériodes	87	89,5	6
Période fondamentale	61	92	19
Différence	—26	+ 2,5	+13
Rat E ♀.			
Prépériode	85	90	7
Postpériode	84	91	7
Moyenne des pré et postpériodes	84,5	90,5	7
Période fondamentale	59	89	27
Différence	—25,5	— 1,5	—20
Rat F ♀.			
Prépériode	86	91	7
Postpériode	73	90	14
Moyenne des pré et postpériodes	79,5	90,5	10,5
Période fondamentale	59	90	25
Différence	—20,5	0	+15,5

rimentale, traduisant ainsi la part accrue que prend l'NH_3 dans la somme des déchets du catabolisme protéique.

Le coefficient d'oxydation purique ne présente aucune modification.

⁂

A part l'action très nette sur l'ammoniurie qui n'est qu'une conséquence secondaire et indirecte, l'extrait global de lobe antérieur n'a pas d'influence marquée sur le catabolisme azoté, si ce n'est une diminution de la grandeur de la dépense chez les femelles, et chez tous les sujets, un accroissement considérable de la créatinurie.

Il semble que les femelles réagissent plus fortement que les mâles à cet extrait, tout comme elles subissent plus facilement qu'eux l'infiltration grasse du foie que cet extrait provoque.

Conclusions.

La surcharge de l'organisme normal en extrait global de lobe antérieur

— ne modifie pas la grandeur de la D.A.E.S. chez le mâle, mais la diminue chez la femelle ;

— augmente considérablement la créatinurie dans les deux sexes.

III. — Hormone de croissance pré-hypophysaire.

Le produit utilisé sur des rats adultes (4 ♂ et 3 ♀) a été l'hormone de croissance isolée et concentrée, préparée par la Maison Parke Davis and C° sous le nom d'Antuitrin Growth. C'est un extrait aqueux légèrement alcalin qui ne contient pas de quantités importantes de facteur gonadotrope, thyréotrope ou adrénotrope.

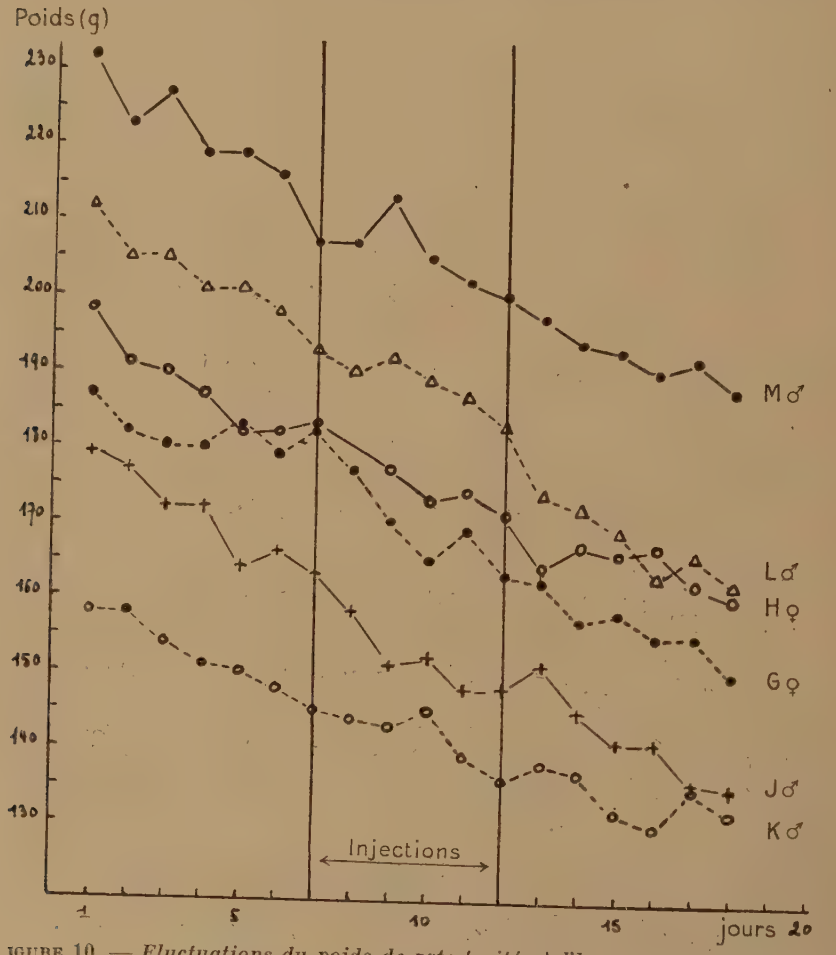
Les doses totales administrées ont varié, sur les 7 animaux, de 50 à 60 Unités, en 5 à 6 jours. Les injections sont faites par voie intrapéritonéale.

1°) Volume urinaire.

A l'exception d'un cas (rat H), on observe une légère chute du volume urinaire rapporté au poids (tabl. IX) lors de l'administration de l'hormone de croissance.

2°) Poids.

Les valeurs moyennes pour chaque période ne montrent rien de plus que la chute de poids qui accompagne normalement l'évolution de l'inanition protéique. L'examen des poids trouvés expérimentalement jour après jour ne montre même pas une sta-



IGURE 10. — *Fluctuations du poids de rats traités à l'hormone de croissance préhypophysaire en fonction de la durée de l'expérience.*

bilisation du poids au début des injections ; tout au plus peut-on dire, qu'à l'exception du rat J, dans tous les cas, le poids manifeste à un moment donné des injections une toute petite tendance à remonter. Ce phénomène n'est pas plus marqué chez les

femelles que chez les mâles ; il est ridiculement infime si l'on songe que chez un rat femelle adulte, normalement nourri, 1 Unité d'Antuitrin Growth provoque une augmentation quotidienne du poids, de 1 p. 100 pendant au moins 10 jours. Or, nos rats reçoivent 10 Unités par jour pendant 5 à 6 jours. L'hormone de croissance est donc totalement incapable d'enrayer, même momentanément, la perte de poids de rats amenés au niveau de leur dépense endogène spécifique par un régime d'inanition protéique.

3°) Grandeur de la dépense azotée globale. (Tabl. IX).

Dans tous les cas, la grandeur de la dépense azotée globale, rapportée au poids, est diminuée au moment des injections et souvent dans des proportions non négligeables, autour de 10 à 15 p. 100. Il est difficile de voir une différence entre les diminutions observées chez les femelles et celles des mâles ; les dernières ne sont pas moins importantes que les autres. Nous retrouvons donc, au niveau de la D.A.E.S., la diminution du rejet d'N total que Gaebler [32] avait constatée à l'équilibre azoté.

4°) Répartition des éléments de la dépense azotée globale.

Catabolisme protéique. (Tabl. VIII et X). — Le catabolisme protéique diminue toujours au moment des injections (à la seule exception du rat J) et sa chute explique à peu près intégralement la diminution de la D.A.E.S. Il y a, en effet, en valeur absolue, une grande analogie entre les différences de la moyenne des pré et postpériodes et de la période principale, pour la D.A.E.S. et pour le catabolisme protéique.

Catabolisme purique. (Tabl. IX et X). — Il est difficile de tirer une conclusion ferme des données qui se rapportent au catabolisme purique. On a toutefois l'impression qu'il augmente ; dans la majorité des cas, on note une hausse d'environ 10 p. 100 entre les valeurs absolues des moyennes des pré et postpériodes et de la période à injections. Cette constatation est assez curieuse ; on sait, en effet, que le catabolisme purique reflète en général les variations du catabolisme protéique, ce qui n'a rien d'étonnant puisqu'une part importante de l'ensemble des déchets du type purique provient des débris protéiques. Il faudrait donc admettre que sous l'influence de l'hormone de croissance, une déviation du catabolisme a lieu qui amène vers le catabolisme purique une part supplémentaire d'azote. Cela n'a rien d'impossible *a priori* lorsqu'on songe à l'indépendance de chacun des catabolismes à l'intérieur de la D.A.E.S.

TABLEAU VIII. — *Conséquences de la surcharge en hormone de croissance préhypophysaire sur la répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté.* (Valeurs moyennes quotidiennes calculées pour des périodes de 6 jours).

Sujet		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N total (mg.)	N de NH_3 (mg.)	N urée (mg.)	N ac. amin. (mg.)	N bases pur. (mg.)	N allant. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
					50 Unités en 5 jours.						
G ♀	Prépériode	183	24,5	45,66	2,42	26,81	2,42	0,55	4,95	2,30	2,33
	Période fondamentale	172	18,5	32,62	2,60	13,70	2,25	0,44	6,41	1,93	1,75
	Postpériode	156	18	28,87	1,72	13,22	2,54	0,62	6,26	1,70	1,14
H ♀	Prépériode	190	17	43,54	3,27	27,22	2,88	0,80	4,23	3,0	1,96
	Période fondamentale	177	27	33,75	3,45	10,83	2,60	0,60	7,65	3,18	1,62
	Postpériode	163	22	31,62	2,80	12,78	2,12	0,53	7,76	2,45	2,87
M ♂	Prépériode	171	27,5	52,50	1,84	25,08	2,35	0,57	5,62	2,29	2,70
	Période fondamentale	155	18	46,50	2,22	26,82	3,04	0,53	5,89	2,01	1,90
	Postpériode	143	18,5	44,37	1,97	26,82	1,98	0,62	6,18	1,77	1,13
K ♂	Prépériode	153	24,5	37,87	1,32	19,95	2,80	—	4,61	2,32	2,21
	Période fondamentale	145	20	34,12	1,67	16,97	2,0	0,53	5,98	2,18	1,21
	Postpériode	134	17,5	33,62	1,80	16,35	2,17	0,52	5,84	1,87	0,71
					60 Unités en 6 jours.						
P ♂	Prépériode	205	17,5	49,0	3,10	26,10	2,58	1,17	5,55	2,34	1,54
	Période fondamentale	188	15	47,5	3,30	22,50	2,44	0,70	6,86	2,25	1,53
	Postpériode	168	18,5	64,5	3,90	42,22	2,70	0,66	6,27	1,66	2,62
M ♂	Prépériode	224	22	60,75	5,07	31,65	3,88	1,05	7,64	2,53	2,71
	Période fondamentale	206	20	46,37	4,01	22,60	3,04	0,80	7,92	2,21	1,65
	Postpériode	192	24,5	41,25	3,55	19,80	2,26	0,80	6,86	1,86	2,33
O ♀	Prépériode	171	15	52,87	2,72	31,15	2,76	0,68	6,68	1,49	1,62
	Période fondamentale	154	15	40,87	2,57	22,62	1,96	0,82	5,86	1,47	0,74
	Postpériode	135	17	42,25	2,02	24,13	1,77	0,57	5,34	1,41	1,45

TABLEAU IX. — *Conséquences de la surcharge en hormone de croissance préhypophysaire sur :*

Sujet	Dose	Dépense azotée totale (N tot. mg./100 g./24 h.)		Volume urinaire (cm³ urine/100 g./24 h)		Rejet excreta puriques (mg. N excreta pur/100 g /24 h.)		Rejet créatinine (mg. N créatinine/kg./24 h)				Rejet créatine (mg. N créatine/kg./24 h.)			
	(Unités)	Moyenne des pré et post-périodes	Période fondamentale	Moyenne des pré et post-périodes	Période fondamentale	Moyenne des pré et post-périodes	Période fondamentale	Prépériode	Postpériode	Moyenne	Période fondamentale	Prépériode	Postpériode	Moyenne	Période fondamentale
G ♀	50	22,0	18,9	12,5	10,7	3,6	3,9	12,5	10,8	11,6	11,2	12,7	7,3	10,0	10,1
H ♀	50	21,1	19,0	10,7	15,2	3,7	4,7	15,7	15,8	15,7	17,9	10,3	17,6	13,9	9,1
I ♂	50	30,8	30,0	14,6	11,6	4,1	4,1	13,3	12,3	12,8	12,9	15,7	7,9	11,8	12,2
K ♂	50	24,9	23,5	14,6	13,7	4,0	4,4	15,1	13,9	14,5	15,0	14.4	5,2	9,8	8,3
L ♂	60	30,4	25,2	9,6	7,9	3,3	4,0	11,4	9,8	10,6	11,9	7,5	15,5	11,5	8,1
M ♂	60	24,5	22,5	11,1	9,7	3,9	4,2	11,2	9,6	10,4	10,7	12,0	12,1	12,0	8,0
O ♀	60	31,0	26,5	10,4	9,7	4,3	4,3	8,7	10,4	9,5	9,5	9,4	10,7	10,0	4,8

TABLEAU X. — *Conséquences de la surcharge en hormone de croissance pré-hypophysaire sur la D.A.E.S. et la répartition de ses constituants.*

Nature des périodes	Dépense azotée endogène totale (N tot. mg.)	Métabolisme protéique [N urée + N aminé + N de NH³] (mg)	Métabolisme purique [N allantoïne + N corps pur.] (mg.)	Métabolisme des corps créatiniques	
				N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
Rat G ♀.					
Prépériode	45,66	31,65	5,50	2,30	2,33
Postpériode	28,87	17,48	6,88	1,70	1,14
Moyenne des pré et postpériodes.	37,27	24,56	6,19	2,00	1,78
Période principale	32,62	18,55	6,85	1,93	1,75
Différence	— 4,65	— 6,01	+ 0,66	— 0,07	— 0,03
Différence en p. 100	—12,4	—24,4	+10,6	— 3,3	— 1,6
Rat H ♀.					
Prépériode	43,54	33,37	5,03	3,0	1,96
Postpériode	31,62	17,10	8,29	2,45	2,87
Moyenne des pré et postpériodes.	37,58	20,23	6,66	2,72	2,41
Période principale	33,75	16,83	8,25	3,18	1,62
Différence	— 3,83	— 3,40	+ 1,59	+ 0,46	+ 0,79
Différence en p. 100	—10,1	—16,8	+24,0	+16,8	+32,7
Rat I ♂.					
Prépériode	52,50	29,27	6,19	2,29	2,70
Postpériode	44,37	30,77	6,80	1,77	1,13
Moyenne des pré et postpériodes.	48,44	30,02	6,49	2,03	1,91
Période principale	46,50	32,08	6,42	2,01	1,90
Différence	— 1,94	+ 2,06	— 0,07	— 0,02	0
Différence en p. 100	— 4,0	+ 6,8	— 1,0	— 0,09	0
Rat K ♂.					
Prépériode	37,87	24,07	—	2,32	2,21
Postpériode	33,62	20,32	6,51	1,87	0,71
Moyenne des pré et postpériodes.	35,74	22,19	—	2,09	1,46
Période principale	34,12	20,64	6,36	2,18	1,21
Différence	— 1,62	— 1,55	—	+ 0,09	— 0,23
Différence en p. 100	— 4,5	— 6,9	—	+ 4,3	—15,7
Rat L ♂.					
Prépériode	49,0	31,78	6,72	2,34	1,54
Postpériode	64,5	48,82	6,93	1,66	2,62
Moyenne des pré et postpériodes	56,7	40,30	6,82	2,00	2,06
Période principale	47,5	28,24	7,56	2,25	1,53
Différence	— 9,2	—12,06	+ 0,74	+ 0,25	— 0,53
Différence en p. 100	—16,2	—29,9	+10,8	+12,5	—25,7

TABLEAU X (*suite*).

Nature des périodes	Dépense azotée endogène totale (N tot mg.)	Métabolisme protéique [N urée + N aminé + N de NH^3] (mg.)	Métabolisme purique [N allantoïne + N corps pur.] (mg.)	Métabolisme des corps créatiniques	
				N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
Rat M ♂.					
Prépériode	60,75	40,60	8,69	2,53	2,71
Postpériode	41,25	25,61	7,66	1,86	2,33
Moyenne des pré et postpériodes.	51,00	33,10	8,17	2,19	2,52
Période principale	46,37	30,11	8,72	2,21	1,65
Différence	— 4,63	— 2,99	+ 0,55	— 0,02	— 0,87
Différence en p. 100	— 9,0	— 9,0	+ 6,7	— 0,9	—34,5
Rat O ♀.					
Prépériode	52,87	36,63	7,36	1,49	1,62
Postpériode	42,25	27,92	5,98	1,41	1,45
Moyenne des pré et postpériodes.	47,56	32,27	6,62	1,45	1,58
Période principale	40,87	27,15	6,68	1,47	0,74
Différence	— 6,69	— 5,12	+ 0,06	+ 0,02	— 0,84
Différence en p. 100	—14,0	—15,8	+ 9,0	+ 1,3	—53,1

Créatinine. (Tabl. IX et X). L'excrétion de créatinine reste constante, mais montre une certaine tendance à baisser pendant la postpériode.

Créatine. (Tabl. IX et X). — Le rejet de créatine — à l'exception du cas du rat L—, est toujours diminué pendant la période à injections, mais le plus souvent il augmente sitôt que les injections cessent. La chute n'est pas négligeable puisqu'elle peut atteindre jusqu'à 50 p. 100 ; mais la remontée arrive à dépasser la valeur primitive.

Ici encore, un problème se pose : cette diminution de la créatinurie est-elle spécifique, est-elle due à une orientation différente exercée sur ses générateurs ou bien ne serait-elle pas en rapport, tout simplement, avec la diminution du catabolisme protéique entraînée par l'action de l'hormone de croissance ?

TABLEAU XI. — *Conséquences de la surcharge en hormone de croissance préhypophysaire sur les divers coefficients.*

Nature des périodes	Coefficient d' oxydation protidique	Coefficient d' oxydation purique	Coefficient d' ammoni-urie
Rat G ♀.			
Prépériode	84	90	7
Postpériode	74	90	9
Moyenne des pré et postpériodes	79	90	8
Période principale	72	93	12
Différence	— 7	+ 3	+ 4
Rat H ♀.			
Prépériode	81	84	9
Postpériode	74	93	16
Moyenne des pré et postpériodes	77,5	88,5	12,5
Période principale	64	92	20
Différence	—13,5	+ 3,5	+ 7,5
Rat I ♂.			
Prépériode	85	90	6
Postpériode	87	90	6
Moyenne des pré et postpériodes	86	90	6
Période principale	83	91	6
Différence	— 3	+ 1	0
Rat K ♂.			
Prépériode	82	—	5
Postpériode	80	91	8
Moyenne des pré et postpériodes	81	—	6,5
Période principale	82	91	8
Différence	+ 1	—	+ 1,5

Nature des périodes	Coefficient d' oxydation protidique	Coefficient d' oxydation purique	Coefficient d' ammoni-urie
Rat L ♂.			
Prépériode	82	82	9
Postpériode	86	90	8
Moyenne des pré et postpériodes	84	86	8,5
Période principale	79	90	11
Différence	— 5	+ 4	+ 2,5
Rat M ♂.			
Prépériode	77	87	12
Postpériode	77	89	13
Moyenne des pré et postpériodes	77	88	12,5
Période principale	75	90	13
Différence	— 2	+ 2	+ 0,5
Rat O ♂.			
Prépériode	85	90	7
Postpériode	86	89	7
Moyenne des pré et postpériodes	85,5	89,5	7
Période principale	83	87	9
Différence	— 2,5	— 2,5	+ 2

5°) Caractères du catabolisme protéique et purique. (Tabl. XI).

Aucun des coefficients, d'oxydation protéique, d'ammoniurie ou d'oxydation purique, ne présente de variations systématiques qui méritent d'être retenues.

⁂

L'hormone de croissance pré-hypophysaire, qui d'après son nom doit être l'hormone anabolique par excellence, a également une action sur les phénomènes cataboliques : elle est capable de les ralentir, tant que son action s'exerce. Contrairement à ce qui a lieu dans l'anabolisme, on ne remarque pas une réaction plus accentuée chez les femelles que chez les mâles.

Conclusions.

L'hormone de croissance pré-hypophysaire :
— diminue la grandeur de la D.A.E.S. ;
— diminue le catabolisme protéique ;
— diminue le rejet de créatine.

Conclusions sur les conséquences de la surcharge en extraits hypophysaires sur le catabolisme azoté.

Nous pouvons résumer de la façon suivante les conclusions qui se dégagent de notre étude expérimentale concernant l'action de la surcharge en extraits hypophysaires sur le catabolisme azoté, au niveau de la dépense endogène spécifique :

	Extrait global de lobe postérieur	Extrait global de lobe antérieur	Hormone de croissance préhypophysaire
Poids	0	0 ou ralentissement de la chute chez ♀.	0
Volume urinaire	0	diminution.	diminution.
Grandeur dépense azotée globale.	0	0, diminution chez ♀.	diminution.
Catabolisme protéique	0	0, diminution chez ♀.	diminution.
Catabolisme purique	0	0	tendance à hausse.
Créatinine	diminution	légère augmentation.	tendance à baisse pendant la postpériode.
Créatine	augmentation	augmentation.	diminution.
Coefficient oxydation protidique..	0	diminution.	0
Coefficient ammoniurie	0	augmentation.	0
Coefficient oxydation purique.....	0	0	0

Les seules actions nettes observées concernent une fois de plus :

1°) la grandeur de la D.A.E.S. et celle du catabolisme protéique ;

2°) le rejet des corps créatiniques.

Aucune action directe ou spécifique ne se manifeste sur les caractères des processus qui aboutissent à la formation des produits usés.

Tous les extraits hypophysaires agissent sur le rejet des corps créatiniques, mais tous n'agissent pas sur la grandeur de la D.A.E.S.

Ainsi l'extrait de lobe postérieur n'a aucune action sur la grandeur de la D.A.E.S. ; l'extrait de lobe antérieur tend à diminuer la D.A.E.S., mais chez les femelles seulement. Il n'y a que l'hormone de croissance qui a une action nettement caractérisée : dans tous les cas, elle diminue la D.A.E.S. tout en diminuant le catabolisme protéique, manifestant ainsi au niveau de la dépense endogène spécifique, le pouvoir qu'elle a de réduire la perte azotée.

L'extrait de lobe antérieur et l'hormone de croissance sont sans action sur le rejet de la créatinine qui reste remarquablement constant ; mais chose curieuse, ce rejet est fortement diminué sous l'action de l'extrait de lobe postérieur. Peut-être est-ce là le reflet d'une action intime que cet extrait exercerait sur la diurèse ?

L'excrétion de créatine est toujours touchée : tandis qu'elle augmente sous l'action de l'extrait de lobe postérieur et de lobe antérieur, elle diminue toujours sous l'action de l'hormone de croissance.

Les résultats obtenus avec de tels extraits sont difficiles à interpréter. En effet, il ne s'agit pas là d'hormones isolées, nettement caractérisées au point de vue chimique ; nous avons à faire à des extraits de composition encore inconnue, de nature vraisemblablement albuminoïde. La seule hormone hypophysaire qui jusqu'à présent ait pu être isolée chimiquement sous forme de protéine cristallisée est l'hormone lactogène. Dans tous les autres cas, on ne peut, à vrai dire, parler déjà « d'hormones », mais bien plutôt de « principes » sur l'individualité desquels tous les auteurs ne sont pas d'accord. Pour « l'hormone de croissance », il s'agit d'une préparation de lobe antérieur, débarrassée autant que possible des principes gonadotrope, thyréotrope et adrénotrope ; c'est ce produit qui a l'action la plus marquée sur

le catabolisme azoté, peut-être à cause de sa relative individualité.

L'étude des extraits globaux n'a pas un sens très net : chacun des principes contenus dans un de ces extraits peut avoir des effets inverses qui s'annihilent. Ainsi l'action inhibitrice de l'hormone de croissance sur la créatinurie ne se retrouve pas avec l'extrait global de lobe antérieur qui, au contraire, augmente la créatinurie. Il faut croire que les conséquences de l'administration de l'hormone de croissance, certainement présente dans l'extrait global de lobe antérieur, sont supplantées par celles des autres principes dont certains ont une action inverse. On peut penser, par exemple, que le principe thyréotrope, qui a certainement une action favorisante énergique sur la créatinurie, l'emporte sur l'action inhibitrice de l'hormone de croissance pour donner finalement à l'extrait global le caractère d'accroître l'excrétion de créatine.

On ne peut donc guère espérer obtenir des résultats plus précis ou plus fins tant qu'on ne connaîtra pas mieux la chimie des hormones hypophysaires.

TROISIÈME PARTIE.

Le contrôle sexuel et hypophysaire de l'anabolisme protéique

Notre intention était de poursuivre, dans le cas de l'anabolisme, une étude parallèle à celle que nous avons entreprise sur le catabolisme. En réalité, ce travail n'a été qu'ébauché. Il ne concerne que quelques hormones, et surtout, il ne porte que sur un trop petit nombre d'animaux ; en outre, nous n'avons examiné que des sujets adultes, mâles ou femelles, mais il va de soi que de tels essais devraient être poursuivis également chez le jeune où les processus de synthèse sont prédominants.

Parmi les hormones hypophysaires, le choix de l'hormone de croissance du lobe antérieur s'imposait comme particulièrement significatif pour une étude de ce genre ; comme hormones sexuelles, nous avons choisi le propionate de testostérone, l'oestradiol et la progestérone.

Marche des expériences.

La conduite des expériences diffère un peu de celle des précédentes. L'animal est soumis à un régime mixte dont la richesse en matières protéiques est susceptible de le maintenir à l'équilibre azoté et même de lui permettre une certaine rétention.

Les rats reçoivent une bouillie semi-fluide, ayant même consistance et même volume que la bouillie utilisée lors de l'inanition protéique. Elle est constituée par de la fécule de pommes de terre, à laquelle on ajoute soit une certaine quantité de farine de pois, lors des expériences sur l'hormone de croissance ; soit de la caséine, lors des expériences sur les hormones sexuelles. Couvrant largement le besoin énergétique et le besoin azoté, cette bouillie contient en outre des sels minéraux, de l'huile de foie de morue et du jus de citron. La ration offerte chaque jour est

soigneusement mesurée et les quantités refusées sont récoltées avec non moins de soin, jour après jour, puis mélangées pour être analysées tous les 4 jours.

Ce régime est administré pendant plusieurs jours avant la première récolte d'urine. L'expérience comprend une période expérimentale de 12 jours pendant laquelle est donnée le produit, et qui est encadrée d'une prépériode et d'une post-période, également de 12 jours. Tous les 4 jours on établit le bilan azoté de l'animal et on calcule le coefficient de rétention : $\frac{\text{N absorbé} - \text{N urinaire}}{\text{N absorbé}} \times 100$, dans lequel N absorbé est égal à N ingéré — N fécal.

On détermine pour cela, tout d'abord, l'N total urinaire qui est dosé chaque jour ; nous avons cru intéressant de doser en même temps, au cours de cette expérience, le rejet quotidien de créatinine et de créatine. Tous les 4 jours, en outre, on a analysé l'N offert dans la ration, l'N refusé dans les restes de soupe recueillis, l'N fécal, le tout après hydrolyse à l'acide sulfurique. Ces valeurs permettent de calculer l'N absorbé, l'N retenu.

Les produits sont administrés par injections intrapéritonéales.

Résultats expérimentaux.

Ici encore, nous ne pouvons songer à donner le procès-verbal complet de nos expériences ; nous n'avons relevé que les valeurs moyennes calculées pour des périodes de 4 jours.

Hormones sexuelles.

Nous avons essayé le propionate de testostérone (Perandrone Ciba) sur 3 mâles, à la dose totale de 25 ou 50 mg. en 12 jours ; le benzoate d'oestradiol (Benzogynoestryl Roussel) sur 3 femelles, à la dose totale de 5 ou 10 mg. en 12 jours ; enfin, la progestérone (Lutocycline Ciba), sur 2 femelles, à la dose totale de 50 mg. en 12 jours.

Nous relevons dans les tableaux I, II, III toutes les valeurs moyennes par périodes de 4 jours, pour chaque hormone ; puis, dans le tableau d'ensemble (IV) les moyennes de chacune des périodes de 12 jours qui nous servent à calculer l'N absorbé, le bilan azoté et le coefficient de rétention pour chaque période. Nous avons relevé, à côté, le poids des animaux et le volume urinaire.

TABLEAU I. — *Action du propionate de testostérone chez le Rat adulte au régime protéique.* (Valeurs moyennes calculées pour des périodes de 4 jours).

T = 10 à 12° Sujets		Poids (g.)	Vol. urin. (cm³)	N ur. tot. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N offert (mg.)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg.)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg.)	N retenu (mg.)	Coeffic. rétent.
Injection de 25 mg.													
A ♂	Prépériode..	128	22	193,7	1,78	0,95	310	43,7	266,3	35	231,3	+37,6	16
		130	23	136,0	1,65	0,71	260	52,5	207,5	36,2	171,3	+35,3	20
		134	23	115,3	1,87	0,70	243	33,7	209,3	37,5	171,5	+56,2	32
		130	24	148,3	1,76	0,78	271	43,3	227,7	36,2	191,3	+43,0	23
	Période principale ..	143	20	101,7	1,84	1,27	282	78,7	203,3	49,3	154	+52,3	33
		144	17,7	73,5	1,96	0,93	288	88,7	199,3	22,5	176,8	+103,3	58
		146	16,5	80	1,97	0,76	279	102,5	176,5	24,3	152,2	+72,2	47
		144	18,0	85,0	1,92	0,98	283	59,9	193,0	32,0	161,0	+79,2	46
	Postpériode.	148	22,7	115,7	2,09	1,14	270	66,2	203,8	30,6	173,2	+57,5	33
		147	25,7	140,2	2,32	1,51	264	63,7	200,2	32,5	167,7	+27,5	15
		150	23	139	2,18	1,35	270	70,0	200	33,7	166,3	+27,3	16
		148	23,8	131,6	2,19	1,33	268	66,6	201,3	32,2	169,0	+37,4	21

TABLEAU I (*suite*).

T = 10 à 12° Sujets		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N ur. tot. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N offert (mg.)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg.)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg.)	N retenu (mg.)	Coeffic. rétent.
Injection de 25 mg.													
B ♂	Prépériode..	123	25	165	1,83	1,03	310	95	215	37,5	177,5	+12,5	7
		121	24	106	1,76	0,83	260	65	195	33,1	161,9	+55,9	34
		126	22	93	1,92	0,71	243	52	191	41,2	149,8	+56,8	37
		123	23	121	1,83	0,85	271	70	200	37,2	163,0	+41,7	26
	Période principale ..	132	17	58,7	1,87	0,95	282	177	105	26,8	78,2	+19,5	24
		131,5	20	61,0	2,01	1,09	288	125	163	27,5	135,5	+74,5	54
		135,5	18	64,2	1,89	0,97	279	117	162	25	137	+72,8	53
		133	18	61,3	1,92	1,0	283	139	143	26,4	116,9	+55,6	44
	Postpériode.	139	21	89,2	2,14	0,99	270	96	174	29,3	144,7	+61,5	42
		143	25,7	103	2,26	1,13	264	85	179	31,8	147,2	+44,2	30
		145	25	90,7	2,34	1,18	270	110	160	28,7	131,3	+40,6	30
		142	23,9	92,3	2,24	1,10	268	97	171	29,9	141,0	+48,7	34

TABLEAU I (*suite*).

T = 10 à 12° Sujets		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N ur. tot. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N offert (mg.)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg.)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg.)	N retenu (mg.)	Coeffic. rétent.
						Injection de 50 mg.							
C ♂	Prépériode..	117	25	171	1,64	0,90	310	65	245	36,2	208,8	+37,8	17
		117	22	126	1,59	0,78	260	46	214	30	184	+58	31
		124	24	124	1,77	0,82	243	31	212	43,7	168,3	+44,3	26
		119	23	140	1,66	0,83	271	47	223	36,6	187,0	+46,7	25
	Période principale ..	134	20	77,7	1,82	1,22	282	131,2	150,8	35,6	115,2	+37,5	32
		133,5	19,5	59	1,81	1,07	288	155	133	23,1	109,9	+50,9	45
		144	19	75,5	1,85	1,21	279	111	168	22,5	145,5	+70	48
		137,1	19,5	70,7	1,82	1,16	283	132,4	150,6	27,0	123,5	+52,8	42
	Postpériode.	147	24	94,7	2,04	1,21	270	67,5	202,5	36,8	165,7	+71	42
		148	27	109,2	2,15	1,34	264	76,2	187,8	31,8	156	+46,8	30
		150	23	100	2,05	1,24	270	93,7	176,3	28,1	148,2	+48,2	32
		148	24	101,3	2,08	1 26	268	79,1	188,8	32,2	156,6	+55,3	35

TABLEAU II. — *Action du benzoate d'oestradiol chez le Rat adulte au régime protéique.* (Valeurs moyennes calculées pour des périodes de 4 jours).

T = 10 à 12° Sujets		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N ur. tot. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N offert (mg.)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg.)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg.)	N retenu (mg.)	Coeffic. rétent.
Injection de 5 mg.													
D ♀	Prépériode...	144	23	154	1,77	1,13	310	95	215	35	180	+26	14
		138,5	20	108,7	1,62	0,87	260	67,5	192,5	24,3	168	+59,5	35
		144	23	85	1,44	1,07	243	48,7	194,3	35	159,3	+74,3	49
		142	22	115,9	1,61	1,02	271	70,6	200,6	31,4	169,1	+53,2	32
	Période fondamentale....	152	21	103,7	1,87	1,87	282	110	172	32,5	139,5	+35,8	25
		154	13,5	62,7	1,71	0,91	288	191	97	23,7	73,3	+10,6	14
		154	18	80,5	1,90	1,14	279	133	146	25,6	120,4	+39,9	33
		153	17,5	80,3	1,82	1,30	283	144,5	138,3	27,2	111,0	+28,7	24
	Postpériode..	157	19	102	1,95	1,45	270	90	180	38,7	141,3	+39,3	27
		158	21,7	94,5	2,04	1,33	264	62,5	201,6	38,1	163,4	+68,9	42
		160	18,5	80,2	2,0	1,08	270	118	152	28,7	123,3	+43,1	34
		158	19,7	92,2	1,99	1,28	268	90,1	177,8	35,1	142,6	+50,4	34

TABLEAU II (*suite*).

T = 10 a 12° Sujets	Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N ur. tot. (mg)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N offert (mg.)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg.)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg.)	N retenu mg.)	Coeffic rétent.
					Injection de 5 mg.							
Prépériode...	119	24	163	1,52	1,29	310	80	230	37,5	192,5	+29,5	15
	119	25	136,2	1,63	1,20	260	—	—	36,8	—	—	—
	125	25	119,3	1,69	0,92	243	47,5	195,5	35	160,5	+41,2	25
	121	24,6	136,1	1,61	1,13	271	63,7	212,7	36,4	176,5	+35,3	20
E ♀ Période fondamentale....	133	20	86	1,59	1,47	282	147,5	134,5	25,6	108,9	+22,9	21
	132	19	78	1,67	1,06	288	171,2	116,8	21,2	95,6	+17,6	18
	138	19	93,2	1,74	1,19	279	125	154	21,8	132,2	+39	29
	134	19,3	85,7	1,66	1,24	283	147,9	135,1	22,8	112,2	+26,5	22
Postpériode..	138	23,7	99,5	1,76	1,29	270	80	190	38,1	151,9	+52,4	34
	141	24	94,2	1,83	1,28	264	112,5	151,5	30	121,5	+27,3	22
	145	22,7	94,2	1,85	1,40	270	106,2	163,8	28,1	135,7	+41,5	30
	141	23,4	95,9	1,81	1,32	268	99,5	168,4	32,0	136,3	+40,4	29

TABLEAU II (*suite*).

T = 10 à 12° Sujets		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N ur. tot. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N offert (mg.)	N refusé (mg)	N ingéré (mg.)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg.)	N retenu (mg.)	Coeffic. rétent.
						Injection de 10 mg.							
F ♀	Prépériode...	116	24,5	139,5	1,53	0,84	310	101,2	208,8	35	173,8	+34,3	19
		116,7	20	118	1,46	0,96	260	65	195	24,3	170,7	+52,7	30
		119	22	77,5	1,20	0,84	243	63,7	179,3	31,2	148,1	+70,6	47
		117,2	22,1	111,6	1,39	0,88	271	76,6	194,3	30,1	164,2	+52,5	32
	Période fondamentale....	124	15	70,7	1,47	1,17	282	196,2	85,8	23,7	62,1	— 8,6	nul
		119	12,5	66,5	1,48	1,25	288	156,2	131,8	16,8	115	+49	42
		124	15	78,5	1,54	1,04	279	133,7	145,3	19,3	126	+47,5	37
		122	14,1	71,9	1,49	1,15	283	162,0	120,9	19,9	101,0	+29,3	39
	Postpériode ..	127	19	95,0	1,63	1,19	270	75	195	31,8	163,2	+68,2	41
		128	21,7	84,2	1,84	0,89	264	117,5	146,5	23,1	123,4	+39,2	31
		131	19.5	85,2	1,84	1,0	270	150	120	28,7	91,3	+ 6,1	6
		128	20,0	88,1	1,77	1,02	268	114,1	153,8	27,8	125,9	+37,8	26

TABLEAU III. — *Action de la progestérone chez le Rat adulte au régime protéique.* (Valeurs moyennes calculées pour des périodes de 4 jours.

T = 10 à 12° Sujets		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N ur. tot. (mg.)	N créatinine (mg)	N créatine (mg)	N offert (mg.)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg.)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg)	N retenu (mg)	Coeffic rétent.
Injection de 50 mg.													
G ♀	Prépériode .	127	22	156,7	1,69	0,97	310	103,7	206,3	32,5	173,8	+17,1	9
		127	20	125	1,63	0,92	260	58,7	201,3	41,2	160,1	+35,1	21
		132	21	104,3	1,95	0,84	243	62,5	180,5	56,8	123,7	+19,4	15
		128	21	128,5	1,75	0,91	271	74,9	196,0	43,5	152,5	+23,8	15
	Période fondamentale	137	19	72,5	1,84	1,35	282	148,7	133,3	25,6	107,7	+35,2	32
		139	19	86,7	1,93	1,03	288	92,5	195,5	29,3	166,2	+79,5	47
		145	17,5	86,0	2,04	1,08	279	71,2	207,8	28,1	179,7	+93,7	52
		140	18,5	81,7	1,93	1,15	283	104,1	178,8	27,6	151,2	+69,4	44
	Postpériode.	150	20	75,2	3,24	0,91	270	103,7	166,3	30,6	135,7	+60,5	44
		148,5	23	84,2	2,15	1,06	264	123,7	140,3	23,7	116,6	+32,4	27
		149	20	89,2	2,10	1,32	270	113,7	156,3	35,6	120,7	+31,5	26
		149,1	21	82,8	2,49	1,09	268	113,7	154,3	29,9	124,3	+41,4	32

TABLEAU III (*suite*).

T = 10 à 12° Sujets		Poids (g.)	Vol. urin. (cm³)	N ur. tot. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N offert (mg.)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg.)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg.)	N retenu (mg.)	Coeffic. rétent.
						Injection de 50 mg.							
H ♀	Prépériode..	122	20	151,2	1,59	0,94	310	90	220	33,7	186,3	+35,1	18
		120,7	19	116,0	1,57	0,89	260	60	200	30,6	169,4	+53,4	31
		125,7	22	106,6	1,86	1,02	243	42,5	200,5	37,5	163	+56,4	34
		122,8	20	124,6	1,67	0,95	271	64,1	206,8	33,9	172,9	+48,3	28
	Période fondamentale	131	19	65,0	1,79	1,33	282	143,7	138,3	—	—	—	—
		135	19	64,7	1,92	1,15	288	25,2	262,8	31,2	231,6	+166,9	72
		137	17	80,2	1,75	1,11	279	97,5	181,5	28,1	153,4	+73,2	47
		134	18	69,9	1,82	1,19	283	88,8	194,2	29,6	192,5	+120,0	60
	Postpériode.	140	20	95,7	1,93	1,03	270	97,5	172,5	29,3	143,2	+47,5	33
		140	23	85,2	2,13	1,27	264	76,2	187,8	35	152,8	+67,6	44
		142	21	89,5	2,56	0,62	270	120	150	29,3	120,7	+31,2	25
		140	21	90,1	2,20	0,97	268	97,9	170,1	31,2	138,9	+48,7	34

1°) Poids.

Dans l'ensemble, les animaux ont augmenté de poids dans des proportions à peu près identiques : ils ont tous augmenté d'environ 20 g. pendant les 36 jours qu'a duré l'expérience ; seul, le rat ♀, F, recevant la plus forte dose de benzoate d'oestradiol n'a augmenté que de 11 g.

2°) Volume urinaire.

Avec les 3 hormones expérimentées, il y a toujours une chute du volume urinaire au moment des injections, avec remontée pendant la postpériode. Cette chute se remarque autant sur les volumes en valeur absolue que sur les volumes rapportés au poids. Le présent résultat est en accord avec l'affirmation de Thorn et Harrop [105] d'une action de rétention d'eau des hormones sexuelles. Mais il est assez curieux de constater que nous ne retrouvons pas sur ces animaux soumis à l'alimentation protéique l'augmentation du volume urinaire sous l'action de la progestérone, augmentation que nous avons constatée sur des animaux placés à la D.A.E.S.

3°) Rétention azotée.

Les hormones que nous avons essayées se classent en 2 groupes distincts : d'une part, la testostérone et la progestérone qui améliorent la rétention azotée ; d'autre part, l'oestradiol qui n'y change rien ou même plutôt la diminue (tabl. IV).

— Avec la testostérone, l'amélioration du coefficient de rétention est considérable pour les doses de 25 mg. ; elle varie de 77 à 117 p. 100. Elle semble moindre avec la dose de 50 mg. où elle n'atteint que 40 p. 100. Avec la progestérone, l'amélioration est considérable, de l'ordre de 100 p. 100 ; au moment des injections, il y a une chute très marquée de l'N total urinaire, ce qui influence favorablement le bilan.

L'effet rétensif favorisant est immédiat. Avec la testostérone, il dure autant que durent les injections ; il diminue pendant la postpériode, bien que les valeurs du coefficient soient en général encore un peu supérieures à ce qu'elles étaient pendant la prépériode. Avec la progestérone, le coefficient de rétention tend à rester élevé pendant la postpériode.

— Avec l'oestradiol, le bilan reste positif pendant la durée des injections mais il est toujours bien inférieur à ce qu'il était pen-

TABLEAU IV. — *La rétention azotée dans la surcharge par les hormones sexuelles.* (Valeurs moyennes quotidiennes calculées pour des périodes de 12 jours).

Sujet	Doses totales (mg.)	Poids			Volume urinaire (cm^3/100 g./24 h.)				Quantité N absorbé (mg.)			Bilan			Coefficient de rétention				
		Prépériode	Pér. fondam.	Postpériode	Prépériode	Postpériode	Moyenne	Pér. fondam.	Prépériode	Pér. fondam.	Postpériode	Prépériode	Pér. fondam.	Postpériode	Prépériode	Pér. fondam.	Postpériode	Moyenne	Différence en p. 100
Propionate de testostérone.																			
A ♂	25	130	144	148	18	16	17	12,5	191,3	161,0	169,0	+43	+79	+37	23	49	22	22,5	+117
B ♂	25	123	133	142	18	16	17	13,5	163,0	117,0	141,0	+42	+55	+48	25	47	34	26,5	+ 77
C ♂	25	119	137	148	19	16	17	14	187,0	123,5	156,6	+47	+53	+55	25	43	35	30	+ 43
Benzoate d'oestradiol.																			
D ♀	5	142	153	158	15	12	13	11	169,1	111,0	142,6	+53	+28	+50	31	25	35	33	— 24
E ♀	5	121	134	141	20	16	18	14	176,5	112,2	136,3	+35	+26	+40	20	23	29	24,5	— 6
F ♀	10	11	122	128	18	15	16	11	164,2	101,0	126,0	+52	+29	+38	31	28	30	30,5	— 8
Progestérone.																			
G ♀	50	128	140	149	16	14	15	13	152,5	151,2	124,3	+24	+69	+41	15	45,6	33	24	+ 90
H ♀	50	123	134	140	16	15	15	13	173	192,5	139	+48	+120	+48	27	62	34	30,5	+103

dant la prépériode ; il remonte sitôt que les injections cessent. Les coefficients de rétention sont toujours diminués pendant la période expérimentale. Il y a donc lieu d'opposer les deux hormones ovariennes : celle du corps jaune favorisant grandement la rétention azotée ; celle du follicule qui la diminue.

Mais il convient d'insister sur un fait qui nous a frappé au cours de l'administration d'oestradiol, c'est la diminution brusque de l'appétit de l'animal sous l'action des injections. Immédiatement, l'N refusé augmente ; il double pendant la période expérimentale, redescend pendant la postpériode, mais sans retrouver les valeurs qu'il avait au préalable. Cette chute brutale de l'N ingéré retentit naturellement sur le calcul de l'N absorbé et du bilan et pourrait expliquer la diminution du coefficient de rétention. En tout cas, l'action dépressive sur la rétention s'accompagne d'une action dépressive sur l'appétit. Celle-ci avait déjà été mentionnée par Hall et Korenchevsky [38]. On en vient à se demander si, de quelque sens qu'elle s'exerce, l'action sur la rétention ne serait pas toujours commandée par une action sur l'appétit. En effet, Kenyon [45] a remarqué, inversement, que l'appétit était fortement augmenté chez certains eunuchoïdes traités au propionate de testostérone. Non seulement nous n'avons rien remarqué de semblable chez nos rats qui ne mangent pas davantage pendant la période expérimentale, mais bien au contraire, on s'aperçoit que l'N refusé augmente toujours considérablement pendant le traitement au propionate de testostérone pour redescendre pendant la postpériode. Dans ce cas, l'action rétensive s'explique uniquement par la diminution de la perte azotée urinaire.

Le doute subsiste donc seulement pour l'action de l'oestradiol. Encore faut-il remarquer que bien qu'il y ait eu apparemment inhibition de la rétention, l'animal n'a pas maigri ; il a même toujours augmenté de poids, à peine moins que les sujets traités aux autres hormones qui agissent favorablement sur la rétention. C'est encore là un exemple de la discordance entre la courbe de poids et les oscillations du métabolisme azoté, discordance dont la signification reste à éclaircir.

Quel que soit le mécanisme par lequel elles agissent, les hormones sexuelles ici encore, se classent de la même façon que lors de l'étude sur le catabolisme : la progestérone ayant des effets similaires à ceux de la testostérone. Elles se montrent capables, à l'exception de l'oestradiol, d'exercer une action rétensive énergique.

4°) Métabolisme des corps créatiniques. (Tabl. V).

Nous avons cru intéressant de relever également, au cours de ces expériences, les variations de l'excrétion de créatinine et de créatine. Elles nous permettront de comparer comment réagit ce métabolisme aux hormones sexuelles, lors de la D.A.E.S. et lors de l'équilibre azoté.

TABLEAU V. — *Conséquences de la surcharge en hormones sexuelles, dans le cas du régime protéique, chez l'adulte, sur l'excrétion des corps créatinique.* (Valeurs moyennes calculées pour des périodes de 12 jours).

Sujet	Doses totales (mg.)	Rejet créatinine (mg. N créatinine/kg /24 h.)				Rejet créatine (mg. N créatine kg./24 h.)			
		Pré-période	Post-période	Moyenne	Pér. fond.	Pré-période	Post-période	Moyenne	Pér. fond.
Propionate de testostérone.									
A ♂.....	25	13,5	14,7	14,1	13,3	6,0	8,9	7,4	6,8
B ♂.....	25	14,8	15,7	15,2	14,4	6,9	7,7	7,3	7,5
C ♂.....	50	13,9	14,0	13,9	13,5	6,8	8,5	7,6	8,4
Benzoate d'oestradiol.									
D ♀.....	5	11,3	12,5	11,9	11,8	7,1	8,1	7,6	8,4
E ♀.....	5	13,3	12,8	13,0	12,3	9,3	9,3	9,3	9,2
F ♀.....	10	14,8	13,2	12,2	12,2	7,5	7,9	7,7	9,4
Progestérone.									
G ♀.....	50	13,6	16,6	15,1	13,9	7,1	6,1	6,6	8,2
H ♀.....	50	13,5	15,7	14,6	13,5	7,7	6,9	7,3	8,8

Créatinine. Dans tous les cas, le rejet de créatinine semble touché par la surcharge en hormones sexuelles.

Avec le propionate de testostérone et la progestérone, la créatinine rejetée rapportée au poids est toujours augmentée, non pas dans la période où ont lieu les injections, mais pendant la postpériode. Si bien que si l'on compare le rejet de créatinine pendant la période expérimentale, à celui de la moyenne des pré et postpériodes, il a naturellement l'air d'avoir baissé sous l'influence des injections. Peut-être faut-il voir là l'existence d'un temps de latence dans la réaction de l'animal ; mais comme

l'action sur la rétention azotée est, elle, immédiate, il s'agit bien plutôt d'une répercussion secondaire, indirecte, du produit, et non d'une action directe.

Il n'apparaît rien d'aussi net avec le benzoate d'oestradiol ; les variations de la créatininurie sont très faibles et nous conclurons à une absence d'action.

Créatine. — Les observations sur l'excrétion de la créatine sont, une fois de plus, assez inattendues.

Avec le propionate de testostérone, la créatine augmente au moment des injections, mais surtout, bien davantage encore pendant la postpériode. Avec la progestérone, le rejet de créatine augmente au moment des injections, mais redescend au-dessous de sa valeur antérieure pendant la postpériode. Avec l'oestradiol, dans 2 cas sur 3, il y a augmentation de la créatinurie au moment des injections ; dans l'autre, celle-ci reste constante.

On aboutit à la conclusion que le rejet de créatine augmente sous l'action des hormones sexuelles quelles qu'elles soient, chez l'animal à l'équilibre azoté, conclusion qui est en désaccord avec celle à laquelle nous ont amené nos études faites au niveau de la dépense azotée endogène spécifique.

Hormone de croissance préhypophysaire.

Nous avons essayé l'Antuitrin-Growth (Parke Davis and C°), sur 4 ♂ et 4 ♀, à la dose totale de 60 ou 120 Unités en 12 jours.

Les tableaux de résultats sont disposés comme dans l'expérience précédente.

1°) Poids des animaux.

On note une différence très nette entre les variations de poids obtenues avec les 2 doses d'Antuitrin utilisées. Avec 120 Unités le poids des rats reste stationnaire pendant les 36 jours que dure l'expérience ; le régime permet, en effet, juste l'équilibre azoté, car il comporte un peu moins d'azote que dans l'essai précédent.

Dans un seul cas, celui du rat H, qu'il convient d'ailleurs d'éliminer parce que l'animal est mort à la fin de la période expérimentale, le poids a baissé.

Avec 60 Unités, le poids des animaux a toujours augmenté, non pas pendant la période expérimentale, mais pendant la postpériode, traduisant ainsi l'existence d'un temps de latence dans la réaction. Ceci montre que la dose de 120 Unités, d'ailleurs con-

TABLEAU VI. — *Action de l'hormone de croissance préhypophysaire (Antuitrin Growth) chez le Rat adulte au régime protéique.* (Valeurs moyennes calculées pour des périodes de 4 jours).

Sujets		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N ur. tot. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N offert (mg.)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg.)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg.)	Bilan	Coeffic. rétent.
Injection de 60 Unités.													
A ♂	Prépériode..	121	9	70,0	1,30	1,65	185,5	129,6	55,9	36,2	19,7	—50,3	nul
		116	7	104,2	1,40	2,52	303,8	102,4	201,4	32,6	168,7	+64,5	38
		116	8	78,0	1,15	1,05	299,2	159,3	139,8	40,6	99,2	+21,2	21
	Moyennes.	117	8	84,0	1,28	1,74	262,8	130,4	132,3	36,4	95,8	+11,8	12
	Période principale..	118	8	67,1	1,12	0,60	290,2	177,5	112,7	33,5	79,2	+12,1	15
		119	7	66,6	1,20	0,90	315,5	216,3	101,1	28,4	72,7	+ 6,1	8,3
		120	8	69,8	1,42	0,77	292,7	157,5	135,2	30,0	105,2	+35,4	33
	Moyennes.	119	7,6	67,8	1,24	0,75	299,4	183,7	116,3	30,6	85,7	+17,9	20
	Postpériode.	120	8	79,0	1,67	0,77	275,0	139,3	135,6	33,1	102,5	+23,5	22
		123	7	72,2	1,82	0,75	271,5	155,0	116,5	36,2	80,2	+ 8,0	9,9
		128	15	82,7	1,75	0,85	289,2	150,6	138,6	35,8	102,8	+20,1	19
	Moyennes.	123	10	77,9	1,74	0,79	278,5	148,3	130,2	35,0	95,1	+17,2	18

TABLEAU VI (*suite*).

Sujets		Poids (g.)	Vol urin. (cm^3)	N ur. tot. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N offert (mg.)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg.)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg.)	Bilan	Coeffic. rétent.
Injection de 60 Unités.													
B ♂	Prépériode..	131	8	70,0	1,42	1,05	185,5	116,4	69,1	11,2	57,9	—12,1	nul
		127	6	84,2	1,40	2,0	303,8	213,7	90,1	30,3	59,8	—24,4	nul
		126	8	75,8	1,27	0,90	299,2	184,7	114,5	43,1	71,3	— 4,5	nul
	Moyennes.	128	7	76,6	1,36	1,31	262,8	171,6	91,2	28,2	63,0	—13,6	nul
	Période principale ..	126	8	66,0	1,25	1,22	290,2	183,1	107,1	34,6	72,4	+ 6,4	8,8
		125	7	66,1	1,27	0,90	317,5	202,5	115,0	30,5	84,5	+18,4	21
		126	9	74,2	1,62	0,75	292,7	168,1	124,6	24,6	99,9	+25,7	25
	Moyennes	125	8	68,7	1,38	0,95	300,1	184,5	115,5	29,9	85,6	+16,9	19
	Postpériode.	130	11	88,5	1,77	0,92	275,0	148,1	126,8	20,5	106,3	+17,8	16
		135	9	84,1	1,82	0,93	271,5	135,6	135,8	35,0	100,8	+16,7	16
		143	10	90,9	1,87	0,85	289,2	125,6	163,6	40,5	123,1	+32,2	25
	Moyennes.	136	10	87,8	1,82	0,90	278,5	136,4	142,0	32,0	110,0	+22,2	20

TABLEAU VI (*suite*).

Sujets		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N ur. tot. (mg.)	N créatinine (mg)	N créatine (mg.)	N offert (mg.)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg.)	N fécal (mg)	N absorbé (mg.)	Bilan	Coeffic. rétent.
						Injection de 60 Unités.							
C ♀	Prépériode..	131	11	66,4	1,52	1,35	185,5	93,3	92,2	27,1	65,1	+ 1,3	1,9
		131	6	75,4	1,72	0,70	303,8	179,3	124,5	37,8	86,6	+11,2	12
		136	7	82,8	1,72	1,1	299,2	178,1	121,1	28,7	92,3	+ 9,5	10
	Moyennes.	132	8	74,8	1,65	1,05	262,8	150,2	112,6	31,2	81,3	+ 6,5	7
	Période principale ..	139,5	5	64,6	1,67	0,72	290,2	195,6	94,6	27,8	66,8	+ 2,2	3,2
		138	5	66,5	1,75	0,75	317,5	212,5	105,0	24,8	80,1	+13,6	16
		139	8	78,8	1,67	1.05	292,7	161,0	131,7	27,4	104.3	+25,5	24
	Moyennes.	138,8	6	69,9	1,69	0,84	300,1	189,7	110,4	26,6	83,7	+13,8	16
	Postpériode.	140	8	89,5	2,07	0,90	275,0	156,0	119,0	27,1	91,8	+ 2,3	2,5
		144	7	79,7	2,12	1,07	271,5	147,5	124,0	33,0	91,0	+11,3	1,2
		148	7	92,0	2,10	1,25	289,2	151,8	137,3	29,0	108,3	+ 16,3	15
	Moyennes.	144	7	87,0	2,09	1,07	278,5	151,7	126,7	29,7	97,0	+10	10

TABLEAU VI (*suite*).

Sujets		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N ur. tot. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N offert (mg.)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg.)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg.)	Bilan	Coeffic. rétent.
Injection de 60 Unités.													
D ♀	Prépériode..	154	10	82,3	1,72	0,77	185,5	99,0	86,5	27,1	59,4	—22,9	nul
		159	6	97,3	2,07	0,92	303,8	146,8	157,0	32,0	125,0	+27,7	22
		163,5	9	103,1	1,95	1,25	299,2	142,5	156,7	42,1	114,6	+11,5	10
	Moyennes.	158,8	8	94,2	1,91	0,98	262,8	129,4	133,4	33,7	99,6	+ 5,4	5,4
	Période fondamentale	171	10	96,0	2,12	0,90	290,2	146,8	143,3	36,8	106,5	+10,5	9,8
		173	5	95,6	2,02	0,80	317,5	160,8	156,6	33,6	123,0	+27,4	22
		176	10	105,0	2,05	1,07	292,7	111,2	181,5	36,0	145,5	+40,5	27
	Moyennes.	173	8	98,8	2,06	0,92	300,1	139,6	160,3	35,4	125,0	+26,2	20
	Postpériode.	174	8	113,4	2,25	1,07	275,0	132,8	142,1	31,2	110,8	— 2,6	nul
		173	8	108,5	2,52	0,87	271,5	—	—	35,3	—	—	—
		177	7	107,0	2,40	1,0	289,2	138,1	151,1	34,6	116,4	+ 9,4	8,0
	Moyennes.	174	8	109,6	2,39	0,98	278,5	135,4	146,6	33,7	113,6	+ 4,0	—

TABLEAU VII. — *Action de l'hormone de croissance préhypophysaire (Antuitrin Growth) chez le Rat adulte au régime protéique.* (Valeurs moyennes calculées pour des périodes de 4 jours).

Sujets		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N ur. tot. (mg)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N offert (mg.)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg.)	Bilan	Coeffic. rétent.
Injection de 120 Unités.													
E ♂	Prépériode..	183	13	149,2	2,87	1,12	338,2	148,7	189,5	60,6	128,8	—20,4	nul
		185	11	117,2	2,25	0,72	305,2	121,2	184,0	48,1	135,8	+18,6	13.6
		185	12	122.4	2,10	0,60	302,5	117,5	185,0	47,5	137,5	+15,1	10,9
	Moyennes.	184	12	129,6	2,40	0,81	315,3	129,1	186,1	52,0	134,0	+ 4,4	3,2
	Période principale...	184	8	105,5	2,52	0,60	298,7	162,8	135,8	44,8	91,0	—14,5	nul
		183	8	106,3	2,17	0,42	296,2	149,1	147,1	46,2	100,8	— 5,5	nul
		182	8	109,5	2,42	0,77	300,0	136,0	164,0	39,8	124,2	+14,7	11,8
	Moyennes.	183	8	107,1	2,37	0,59	298,3	149,3	148,9	43,6	105,3	— 1,8	nul
	Postpériode.	182	12	129,7	2,87	0,37	294,2	118,7	175,5	46,5	129,0	— 0,7	nul
		186	12	116,2	2,47	0,55	308,7	105,6	203,1	48,2	154,8	+38,6	24,9
		189	14	126,8	2,50	0,70	296,2	118,8	177,3	51,9	125,4	— 1,4	nul
	Moyennes.	185	12	124,2	2,61	0,54	299,7	114,6	185,3	48,8	136,4	+12,2	8,9

TABLEAU VII (*suite*).

Sujets		Poids (g.)	Vol. urin. (cm³)	N ur. tot. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N offert (mg)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg.)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg)	Bilan	Coeffic. rétent.
						Injection de 120 Unités.							
F ♂	Prépériode..	191	11	120,5	2,60	1,05	338,2	202,6	135,6	53,5	82,1	—38,4	nul
		189	10	96,8	2,32	0,80	305,2	115,6	189,6	55,3	134,3	+37,5	27,9
		190	12	116,5	2,22	0,57	302,5	110,3	192,1	46,8	145,2	—28,7	nul
	Moyennes.	190	11	111,2	2,38	0,80	315,3	142,8	172,4	51,8	120,5	+ 9,3	7,7
	Période principale...	187	7	94,4	1,95	0,60	298,7	167,7	131,0	41,0	90,0	— 4,4	nul
		187	9	106,2	2,37	0,60	296,2	138,7	157,5	35,3	122,2	+16,0	13,0
		189	9	103,3	2,42	0,77	300,0	133,7	166,2	36,9	129,3	+26,0	20,1
	Moyennes.	187	8	101,3	2 24	0,65	298,3	146,7	151,5	37,7	113,8	+12,5	10,9
	Postpériode.	190	11	127,0	2,75	0,27	294,2	108,7	185,5	43,7	141,7	+14,7	10,3
		195	10	111,6	2,32	0,65	308,7	113,1	195,6	60,9	134,7	+23,1	17,1
		197	14	125,7	2,60	0,50	296,2	102,5	193,7	56,2	137,5	+11,8	8,5
	Moyennes.	194	11	121,4	2,55	0,47	299,7	108,1	191,6	53,6	137,9	+16,7	12,1

TABLEAU VII (*suite*).

Sujets		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N ur. tot. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N offert (mg.)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg.)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg)	Bilan	Coeffic. rétent.
						Injection de 120 Unités.							
G ♀	Prépériode..	131	12	98,1	2,22	1,10	338,2	137,5	200,7	57,5	143,2	+45,1	31,4
		133	8	86,8	1,67	0,67	305,2	157,5	147,7	40,6	107,1	+20,3	18,9
		134	10	82,9	1,72	0,75	302,5	167,5	135,0	40,0	95,0	+12,1	12,5
	Moyennes.	132	10	89,2	1,87	0,84	315,3	154,1	161,1	46,0	115,1	+25,9	21,6
	Période principale ..	133	7	61,6	1,87	0,37	298,7	198,0	100,7	30,0	70,7	+ 9,1	12,8
		134	8	66,5	1,82	0,32	296,2	173,0	123,2	40,5	82,6	+16,1	19,4
		135	7	69,2	1,90	0,65	300,0	173,6	126,3	34,1	92,2	+23,0	24,9
	Moyennes.	134	7	65,7	1,86	0,44	298,3	181,5	116,7	34,8	81,8	+16,1	19,6
	Postpériode.	133	9	91,9	2,25	0,27	294,2	159,3	134,8	41,2	93,6	+ 1,7	1,8
		133	10	82,7	1,85	0,82	308,7	165,2	143,1	41,5	101,6	+18,9	18,6
		134	11	87,5	1,95	0,87	296,2	131,8	164,3	50,6	113,7	+26,2	23,0
	Moyennes.	133	10	87,3	2,01	0,65	299,7	152,1	147,4	44,4	102,9	+15,6	15,1

TABLEAU VII (*suite*).

Sujets		Poids (g.)	Vol. urin. (cm^3)	N ur. tot. (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg)	N offert (mg.)	N refusé (mg.)	N ingéré (mg)	N fécal (mg.)	N absorbé (mg.)	Bilan	Coeffic. rétent
Injection de 120 Unités.													
H ♀	Prépériode..	138	9	116,3	2,25	1,62	—	—	—	—	—	—	—
		134	8	100,7	1,60	1,25	305,2	163,5	141,7	52,5	89,2	—11,5	nul
		135	10	98,4	1,60	0,90	302,5	155	147,5	50,7	96,7	— 1,7	nul
	Moyennes.	135	9	105,1	1,81	1,25	338,5	159,2	144,6	51,6	92,9	—12,2	nul
	Période principale...	131	5	73,1	1,65	0,62	298,7	205,6	93,1	37,7	55,3	—18,1	nul
		127	4	65,1	1,52	0,35	296,2	214,6	81,6	24,6	56,9	— 8,2	nul
	Moyennes.	129	4,5	69,1	1,58	0,48	297,4	210,2	87,3	31,1	56,1	—13,0	nul

l'animal meurt à la fin de la période principale.

sidérable, était manifestement trop forte et sans doute toxique, par l'apport exagéré d'un principe perturbant.

	Poids au début de l'expérience (g.)	Poids à la fin de l'expérience (g.)	Différence en p. 100
Rat A♂.....	117	123	+ 6
Rat B♂.....	128	136	+ 8
Rat C♀.....	132	144	+12
Rat D♀.....	159	174	+15

Les gains de poids des animaux traités avec 60 Unités sont néanmoins bien inférieurs à ce qu'ils devraient être d'après le calcul des Unités-types (1 Unité = dose permettant augmentation journalière de 1 p. 100 du poids du corps pendant 10 jours chez la femelle). Ceci peut être dû au fait que la dose de 60 Unités est encore trop forte, mais aussi peut-être à un affaiblissement du titre de la préparation, l'hormone de croissance étant extrêmement labile. On remarque que les femelles réagissent mieux que les mâles, comme la standardisation même de l'hormone permet de le prévoir.

2°) Volume urinaire.

En valeur absolue en bien rapporté au poids, le volume urinaire est toujours diminué au moment des injections ; il reprend sa valeur primitive sitôt que les injections cessent. Cette diminution est plus accentuée avec 120 Unités qu'avec 60 ; la première dose étant manifestement toxique, il faut sans doute voir là la preuve d'une atteinte du rein.

3°) Rétention azotée. (Tabl. VIII).

Les résultats sont très différents suivant qu'il s'agit de l'action de 60 Unités ou de celle de 120.

Avec 60 Unités, le bilan et la rétention sont toujours améliorés au moment des injections par suite d'une réduction de l'N urinaire excrété ; l'amélioration se poursuit pendant la postpériode malgré une remontée de l'N total urinaire.

Bien que signalée par Struck et Szurek [96] chez une naine soignée à l'Antuitrin G, par Lee et Schaffer [55] sur des rats

TABLEAU VIII. — *La rétention azotée dans la surcharge en hormone de croissance pré-hypophysaire.* (Valeurs moyennes quotidiennes calculées pour des périodes de 12 jours).

Sujets	Doses totales (unités)	Poids			Volume urinaire (cm^3/100 g./24 h.)				Quantite N absorbé (mg.)			Bilan			Coefficient de rétention				
		Prépériode	Pér. fond.	Postpériode	Prépériode	Postpériode	Moyenne	Pér. fond.	Prépériode	Per. fond.	Postpériode	Prépériode	Pér. fond.	Postpériode	Prépériode	Pér fond	Postpériode	Moyenne	Différence en p 100
A ♂	60	117	119	123	6,8	8,1	7,4	6,3	95,8	85,7	95,1	+12	+18	+17	12	20	18	15	+ 25
B ♂	60	128	125	136	5,4	7,4	6,4	6,4	63,0	85,6	110,0	−13	+17	+22	nul	19	20	10	+ 90
C ♀	60	132	139	144	6,0	4,8	5,4	4,3	81,3	83,7	97,0	+ 6	+14	+10	7	16	10	8,5	+ 88
D ♀	60	159	173	174	5,0	4,5	4,7	4,6	99,6	125,0	113,6	+5,4	+26	+ 4	5	20	—	—	+300
E ♂	120	184	183	185	6,5	6,4	6,4	4,3	134,0	105,3	136,4	+ 4	— 2	+12	3	nul	9	6	0
F ♂	120	187	187	194	5,7	5,6	5,6	4,2	120,5	113,8	137,9	+ 9	+12	+16	7	11	12	9,5	+ 15
G ♀	120	132	134	133	7,5	7,5	7,5	4	115,1	81,8	102,9	+26	+16	+15	21	19	15	18	+ 5
H ♀	120	135	129	—	6,6	—	—	3,4	—	92,9	56,1	−12	−13	—	nul	nul	—	—	—

longuement traités à l'hormone de croissance, une action favorable sur l'appétit de l'animal ne peut être invoquée ici. Si elle existe, elle parlerait plutôt en sens contraire, puisque l'N ingéré n'a pas augmenté, dans 2 cas sur 4, lors de la période à injections. Le rat A qui a augmenté sa rétention de 25 p. 100 a ingéré moins d'azote pendant la période à Antuitrin que pendant la pré et la postpériode. Le rat C a ingéré des quantités égales dans l'un et l'autre cas.

On remarque que c'est une femelle qui donne la plus grande augmentation de la rétention.

Avec 120 Unités, il n'y a aucune amélioration de la rétention. L'N urinaire baisse au moment des injections, mais ce n'est que le reflet de la chute de l'N ingéré pendant cette même période.

TABLEAU IX. — *Conséquences de la surcharge en hormone de croissance préhypophysaire* (Antuitrin Growth), *dans le cas du régime protéique, chez l'adulte, sur l'excrétion des corps créatiniques.*

Sujet	Doses totales (unités)	Rejet créatinine (mg. N créatinine/kg./24 h.)				Rejet créatine (mg N créatine/kg. /24 h.)			
		Pré-période	Post-période	Moyenne	Per. fond.	Pré-période	Post-période	Moyenne	Per. fond.
A ♂.....	60	10,9	14,1	12,5	10,4	14,8	6,4	10,6	6,3
B ♂.....	60	10,6	13,3	11,9	11,0	10,2	6,6	8,4	7,6
C ♀.....	60	12,5	14,5	13,5	12,1	7,9	7,4	7,6	6,0
D ♀.....	60	12,0	13,7	12,8	11,9	6,1	5,6	5,8	5,3
E ♂.....	120	13,0	14,1	13,5	12,9	4,4	2,9	3,6	3,2
F ♂.....	120	12,5	13,1	12,8	11,9	4,2	2,3	3,2	3,4
G ♀.....	120	14,1	15,1	14,6	13,8	6,3	4,8	5,5	3,2
H ♀.....	120	13,4			12,2	9,2			3,7

4°) Métabolisme des corps créatiniques. (Tabl. IX).

Créatinine. — Ici encore, la créatinine n'est pas modifiée pendant la période expérimentale, mais elle augmente d'une manière appréciable pendant la postpériode, donnant l'impression qu'elle a baissé si on la compare à la moyenne des pré et postpériodes. Le même phénomène s'observe avec 60 ou 120 Unités.

Créatine. — Quant à la créatine, elle diminue toujours pendant la période expérimentale quelle que soit la dose utilisée, sans

qu'il se passe rien de net pendant la postpériode. Il y a là quelque chose de remarquable ; nous avons conclu des effets sur la rétention que la dose de 120 Unités devait être toxique. S'il en était tout à fait ainsi, on devrait voir le rejet de créatine augmenter puisqu'on sait que la grandeur de la créatinurie est une sorte de témoin de tout état de trouble dans l'organisme. Il faut admettre que les seuils d'action ne sont pas les mêmes pour chacun des effets obtenus et que l'effet sur la rétention est plus vite perturbé que les processus qui aboutissent au rejet de créatine.

⁂

Les hormones sexuelles, tout comme l'hormone de croissance préhypophysaire employée à dose convenable, se montrent capables d'exercer une action extrêmement favorable sur la rétention azotée. Il convient pourtant d'en excepter l'hormone folliculaire de l'ovaire qui lorsqu'elle agit, n'influence que défavorablement la rétention ; on ne sait s'il y a là une action spécifique de l'hormone ou si ce n'est qu'une action secondaire s'exerçant sur l'appétit de l'animal, toujours diminué lors de l'administration d'oestradiol. L'action sur la rétention est bien un gain azoté car elle s'accompagne d'une diminution de l'N excrété total.

Les observations relevées sur le métabolisme des corps créatiniques ne cadrent pas toujours avec celles trouvées en utilisant les mêmes produits lors de la D.A.E.S.

Qu'il s'agisse des 3 hormones sexuelles ou de l'hormone de croissance, dans tous les cas, la créatinine augmente *après* la période expérimentale et non pendant.

La créatinurie augmente *avec toutes* les hormones sexuelles, à l'encontre de ce qui se passe lors de la D.A.E.S. Elle diminue, en revanche, sous l'action de l'hormone de croissance, comme elle le fait au métabolisme endogène spécifique.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

Arrivés au terme de ces recherches expérimentales, que pouvons-nous conclure sur le problème que nous nous étions posé au début : existe-t-il une régulation sexuelle et hypophysaire du métabolisme azoté ?

1) Les résultats les plus nets et presque les seuls positifs concernent **l'anabolisme** : *il y a certainement une régulation à la fois sexuelle et hypophysaire de l'anabolisme protéique.* Elle s'exerce *par l'hormone de croissance préhypophysaire,* par les hormones sexuelles : *testostérone, progestérone* ; l'hormone folliculaire de l'ovaire y restant tout à fait étrangère.

Il n'y a rien de surprenant à ce que l'hormone de croissance du lobe antérieur de l'hypophyse ait cette action, puisque c'est justement elle qui préside aux processus anaboliques du jeune âge et c'est plutôt le contraire qui serait étonnant. De même la progestérone est l'hormone qui règle l'évolution de l'œuf et de la gestation, les phénomènes anaboliques qui accompagnent l'élaboration du fœtus et son évolution. Physiologiquement, la testostérone a une action anabolique moins évidente et plus localisée : elle a à régler le renouvellement du stock d'éléments mâles.

Ces diverses hormones, dont le rôle est de déclencher ou d'accélérer les processus qui aboutissent à la construction de matière vivante, se montrent effectivement capables de favoriser la synthèse protéique en améliorant d'une manière plus ou moins considérable le bilan azoté et la rétention. Sous leur influence, le rejet azoté est amoindri, ce qui montre que leur action rétensive ne porte pas simplement sur le métabolisme de l'eau comme certains l'ont soutenu surtout à propos de l'hormone de croissance préhypophysaire, mais bien aussi sur le métabolisme de l'azote. Dans le cas de l'hormone de croissance, en particulier, on ne peut incriminer une action inhibitrice exercée sur le rein, car des études faites d'autre part par Teel et Cushing [**97**] et Teel et Watkins [**97** *bis*] sur la chimie du sang, montrent que la chute de l'N urinaire s'accompagne d'une chute de l'N non protéique du sang. La constitution des muscles du squelette de

rats traités pendant 13 semaines à l'Antuitrin manifeste bien une augmentation de la teneur en eau, mais également une augmentation de la teneur en azote.

Ce problème, très discuté pour l'hormone de croissance ne l'a pas été sous cette forme pour les hormones sexuelles ; il mériterait cependant d'être repris d'une manière comparable. Cela, d'autant plus, que les hormones sexuelles apparaissent justement d'un autre côté, comme un facteur limitant la croissance du corps. Dans des expériences inachevées interrompues en 1939, nous avions eu l'occasion de constater, observation maintenant classique, que des rats soumis depuis l'âge de 20 à 30 jours à un traitement continu au propionate de testostérone ou à l'oestradiol, croissent moins, en poids et en taille, que des rats témoins. Deux rats ♂ traités au propionate de testostérone pèsent à l'âge de 160 jours, respectivement, 161 g. et 196 g., alors que 2 rats ♂ témoins pèsent au même âge 228 g. et 250 g. Deux femelles, traitées à l'oestradiol, pèsent 146 g. et 150 g., à l'âge de 140 jours, alors que 2 témoins pèsent, l'une : 184 g. à l'âge de 140 jours, l'autre 175 g. à l'âge de 160 jours. Cela n'a rien de surprenant pour la folliculine dont nous connaissons l'action indifférente et souvent même antagoniste pour la croissance ; mais c'est assez curieux pour la testostérone. Il faut peut-être admettre que l'action favorable de la testostérone sur la rétention azotée provoque des phénomènes de croissance dysharmoniques à l'intérieur du corps, portant par exemple plus spécialement sur les organes sexuels.

Bien des faits troublants subsistent ; ces expériences sont en effet soumises à tous les facteurs perturbants qui se font jour dans l'étude des questions hormonales et dont nous avons discuté certains dans notre introduction : tant de facteurs agissent à la fois qu'il est difficile d'interpréter les résultats. Ainsi, comme nous l'avons déjà vu, Farr et Alpert [29] observent bien une diminution des acides aminés du plasma lorsqu'ils administrent l'hormone de croissance à des rats par voie intrapéritonéale ; mais lorsqu'ils donnent cette hormone par voie intraveineuse, elle augmente au contraire les acides aminés du plasma. Est-ce dû simplement au fait que l'hormone est de nature protéique ou bien y a-t-il réellement renversement de l'action sous l'influence du mode d'administration ?

L'action rétensive observée est-elle durable ? c'est là un problème capital. Les études sur les répercussions métaboliques de l'administration de l'hormone de croissance, telles que celles de Teel et Watkins [97 *bis*], Teel et Cushing [97], sont de courte

durée et portent en général sur une seule injection. Les auteurs voient l'action rétensive s'exercer pendant les 2 jours qui suivent l'administration, mais les jours suivants le poids gagné est reperdu, l'excrétion azotée augmente et même au-delà de sa valeur primitive. Autre fait frappant : Struck et Szurek [96], qui instituent chez une naine un traitement de longue durée à l'hormone de croissance, remarquent que si l'on recommence, après un intervalle de 36 jours, un deuxième traitement identique, on n'obtient jamais une rétention azotée aussi considérable que la première fois.

Pour notre part, avec un traitement d'une durée de 12 jours, nous n'avons pas été frappé du caractère particulièrement fugitif du résultat obtenu :

— avec l'hormone de croissance préhypophysaire, l'action rétensive s'exerce au moins aussi longtemps que durent les injections ; souvent même, elle se prolonge encore pendant la postpériode ;

— avec le propionate de testostérone, dans 2 cas sur 3, l'amélioration se prolonge pendant la postpériode où le coefficient de rétention reste supérieur à ce qu'il était dans la prépériode ;

— avec la progestérone, l'amélioration subsiste également pendant la postpériode.

L'action rétensive des hormones dure donc autant que durent les injections et souvent même se poursuit pendant la postpériode.

Est-ce à dire que nous en concevions mieux le mécanisme par lequel spontanément et physiologiquement ces hormones peuvent intervenir pour régler l'anabolisme, ce serait beaucoup s'avancer que de l'affirmer.

Notre étude n'a porté que sur le sujet adulte ; on sait que chez le Rat les processus de croissance restent actifs jusqu'à un âge avancé. Mais il aurait néanmoins été intéressant de voir comment réagissent des sujets très jeunes chez qui les processus anaboliques atteignent leur maximum. Seraient-ils sensibles aux propriétés anaboliques des hormones sexuelles ? Autant de problèmes dont il serait intéressant de poursuivre l'étude.

2) Les résultats sont moins affirmatifs en ce qui concerne **le catabolisme** ; nous les avons résumés dans le tableau d'ensemble X.

—Des expériences *d'ablation,* on peut conclure catégoriquement que ni les glandes sexuelles, ni l'hypophyse, n'exercent une action de contrôle sur la grandeur de la dépense azotée endogène

TABLEAU X.

	Ablation		Surcharge en hormones sexuelles				Ablation	Surcharge en hormones hypophysaires		
	Castration		Propionate de testostérone	Benzoate d'oestradiol	Progestérone	Hormone gonadotrope	Hypophysectomie	Extrait global lobe postérieur	Extrait global lobe antérieur	Hormone de croissance
	adulte	impubère								
Poids	toutes les variations possibles	0	augmentation fugace	0	0	ralentissement fugace de la chute normale	suppression de la croissance=maintien du poids	0	0 chez ♂ ; chez ♀ ralentissement de la chute normale	0
Volume urinaire	0		diminution	diminution	augmentation	diminution fugace	0	0	diminution	diminution
Grandeur D.A E.S.	0	0	diminution fugace puis augmentation	augmentation pour les doses fortes	0	diminution fugace	0	0	0 chez ♂ diminution chez ♀	diminution
Catab. protid.	0	0	diminution fugace puis augmentation	augmentation pour les doses fortes	légère diminution	diminution fugace	0	0	0 chez ♂ diminution chez ♀	diminution
Catab. pur.	tendance à hausse	faible diminution	0	faible diminution	0	0	augmentation	0	0	tendance à hausse
Créatinine	0	tendance à hausse	0	0	légère diminution	légère diminution	—	diminution	légère augmentation	tendance à baisse pendant la postpériode
Créatine	augmentation fugace	diminution	diminution fugace	augmentation pour les doses fortes	diminution	diminution	—	augmentation	augmentation	diminution
Coef. oxyd. protid	0	0	0	0	0	0	0	0	diminution	0
Coef. ammoniurique								0	augmentation	0
Coef. oxyd. pur.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

spécifique pas plus que sur le caractère des processus qui aboutissent à la formation des produits usés.

— Cette constatation ne correspond pas exactement aux résultats moins nets de la *surcharge.*

Ce qu'on peut dire à coup sûr, c'est qu'en aucun cas, *ni les glandes sexuelles, ni l'hypophyse, ne règlent la deuxième phase du catabolisme : la décomposition des acides aminés, pour en ralentir ou en accélérer le cours.* Nous avons vu que le seul cas où l'on observe une variation du coefficient d'oxydation protidique — lors d'administration d'extrait global de lobe antérieur — cette variation est due à un accroissement secondaire et indirect de l'ammoniurie sous l'action de cet extrait.

Mais il nous semble probable *que les glandes sexuelles et l'hypophyse peuvent agir dans une certaine mesure sur la première phase du catabolisme en modifiant l'intensité de l'usure et en réglant la grandeur de la dépense* ; c'est ce qui ressort de nos essais de surcharge.

Nous avons déjà examiné dans l'Introduction les raisons physiologiques pour lesquelles on peut s'attendre à ne pas trouver une correspondance entre les faits fournis par l'ablation et ceux fournis par la surcharge. Nous savons qu'un procédé aussi brutal que l'enlèvement d'un organe complexe ne pourrait permettre de mettre en évidence qu'une régulation extrêmement sévère et étroite ; rien d'étonnant à ce qu'il masque une régulation qui s'avère plus fine qu'importante par l'ordre de grandeur.

Les essais de surcharge ont permis de montrer :

— que l'hormone de croissance préhypophysaire diminue la grandeur de la dépense azotée de base, chez tous les sujets, tant mâles que femelles ;

— que l'extrait global préhypophysaire diminue la D.A.E.S. chez les femelles ;

— que le propionate de testostérone et l'hormone gonadotrope, administrés au mâle, diminuent la grandeur de la D.A.E.S., mais d'une manière fugace, cette chute étant suivie d'une remontée ;

— que la progestérone diminue légèrement la D.A.E.S. chez la femelle ;

— que l'oestradiol, en revanche, peut augmenter fortement la D.A.E.S. chez la femelle.

Il est intéressant de constater un parallélisme entre les conséquences observées sur l'anabolisme et celles sur le catabolisme : les hormones qui sont capables de stimuler l'anabolisme sont aussi celles qui arrivent à diminuer la dépense azotée de base, prouvant en outre ainsi qu'il y a bien quelque chose de commun

entre le maintien et la croissance : les processus synthétiques ayant aussi à intervenir dans le maintien pour réparer l'usure permanente due au fonctionnement de l'organisme. De sens inverse, l'oestradiol qui a une action défavorable sur l'anabolisme, exagère aussi le catabolisme.

Le parallélisme entre les résultats observés lors de l'anabolisme et du catabolisme est aussi une preuve que le catabolisme étudié au niveau de la D.A.E.S., dans les conditions où nous l'avons fait, n'est pas un catabolisme pathologique, comme certaines restrictions signalées dans notre introduction pouvaient nous en donner l'inquiétude. Si nous enregistrions, ce faisant, un phénomène pathologique, nul doute qu'il ne pourrait se traduire par une diminution de la dépense azotée.

Dans tous les cas, c'est toujours le catabolisme protéique qui accuse la plus grande part de la variation observée sur la dépense, que ce soit une diminution ou une augmentation.

Il est difficile de tirer des conclusions cohérentes des données qui concernent le *catabolisme purique*. Incontestablement il y a une action qui s'exerce, mais elle est toujours très faible :

— l'hypophysectomie provoque un accroissement du rejet des excreta puriques et plus particulièrement de l'allantoïne ;

— la surcharge en hormone de croissance a pour conséquence une tendance à la hausse du rejet des excreta puriques ;

— la castration aurait des conséquences exactement inverses, suivant l'âge auquel elle est pratiquée : faite chez l'adulte, elle entraînerait une tendance à la hausse du catabolisme purique ; faite chez le jeune impubère examiné à l'âge adulte, elle entraînerait au contraire une tendance à la baisse ;

— parmi toutes les hormones sexuelles expérimentées, seule l'oestradiol, aurait une conséquence sur le rejet des déchets puriques en provoquant une faible diminution de leur excrétion.

Ces données sont bien difficiles à concilier ; elles montrent qu'il y aurait lieu d'entreprendre une étude spéciale sur l'action des hormones de la sphère hypophyso-génitale sur le rejet purique. Une observation permet d'ailleurs de prévoir *a priori* cette influence, c'est la différence dans la grandeur du rejet d'allantoïne que l'on peut enregistrer en fonction du sexe chez le Rat. Rapportée au poids, l'excrétion d'allantoïne des femelles est toujours légèrement supérieure à celle des mâles ; 20 mâles placés au niveau du métabolisme endogène rejettent en moyenne 2,6 mg. d'allantoïne par 100 g. et par jour, tandis que 20 femelles rejettent 2,9 mg. dans les mêmes conditions.

3) Nous allons grouper à part tout ce qui concerne **le métabolisme des corps créatiniques** ; c'est là, en effet, un des aspects

du métabolisme azoté pour lequel on a le plus souvent invoqué une régulation hormonale et plus spécialement, d'origine hypophysaire et sexuelle.

a) Expériences portant sur la D. A. E. S. — Il est indispensable de distinguer le métabolisme de la créatinine de celui de la créatine, puisque l'on a affaire à deux processus entièrement distincts et ayant manifestement une signification toute différente.

Créatinine. — La créatinine est un composé urinaire extrêmement constant qu'il est difficile de faire varier. On doit pourtant s'attendre à lui trouver certaines attaches avec la sphère génito-hypophysaire, puisque son excrétion varie avec le sexe. Nous avons insisté sur ce point avec Terroine, Devrient, de la Bernardie et Chédru [101] : l'excrétion de créatinine rapportée au poids est toujours un peu plus élevée chez le mâle adulte que chez la femelle adulte. Des valeurs moyennes calculées sur une trentaine d'animaux donnent 14,3 mg. d'N de la créatinine chez les mâles, contre 12,8 chez les femelles ; les valeurs extrêmes allant de 12,6 à 16 chez les mâles contre 9,6 à 15 chez les femelles. Cette légère différence est compréhensible si, comme on le pense, le rejet de créatinine exprime le fonctionnement de la masse musculaire et se rattache à la créatine du muscle. Nous avons d'ailleurs déjà eu l'occasion de signaler, d'après Nathanson, Miller, Towne et Aub [66], le parallélisme qui existerait entre la créatinine urinaire et l'excrétion urinaire d'androgènes : les androgènes exerceraient une influence sur la masse musculaire si bien que tout accroissement d'androgènes déterminerait un accroissement de la masse musculaire et par là-même de l'excrétion de créatinine.

Nos expériences de surcharge avec les hormones sexuelles ne nous ont pas permis de voir une variation de la créatinine urinaire, si ce n'est une légère diminution observable chez le mâle traité à l'hormone gonadotrope et chez la femelle traitée à la progestérone. La surcharge en testostérone semble, en revanche, ne modifier en rien le rejet de créatinine. Quant aux extraits hypophysaires, avec l'extrait global de lobe postérieur, on observe une diminution de la créatinine urinaire, mais une légère augmentation avec l'extrait global de lobe antérieur. Avec l'hormone de croissance, la créatinine tend à baisser, non pas pendant la période expérimentale, mais pendant la postpériode, soit qu'il s'agisse d'une action retardée, ou bien d'une réaction compensant une chute passée inaperçue.

Créatine. — La créatine est, au contraire, un composé urinaire extrêmement variable qui apparaît ou augmente dans l'urine avec une facilité déconcertante en fonction d'une multitude de facteurs, si bien qu'on en vient à considérer la créatinurie comme une réaction banale de l'organisme à tout agent nuisible.

Nous avons effectivement observé dans certains cas cette hypercréatinurie qui par sa banalité risque de passer pour un phénomène non spécifique de l'action étudiée. Elle s'observe avec l'extrait global de lobe postérieur, avec l'extrait global de lobe antérieur et avec de fortes doses d'oestradiol.

Mais nous avons aussi constaté que certains facteurs sexuels ou hypophysaires peuvent, de sens inverse, diminuer la créatinurie ; ce qui permet de supposer qu'il s'agit bien là d'une action spécifique, une répercussion en moins n'étant pas suspecte par sa généralité, comme une réaction en plus. Ainsi, l'hormone de croissance préhypophysaire, l'hormone gonadotrope, la progestérone et la testostérone, cette dernière d'une manière fugace, sont capables de réduire dans des proportions assez considérables la créatinurie. Ces variations accompagnent des variations de même sens du catabolisme protidique, témoignant par là, une fois de plus, du lien étroit qui doit unir le métabolisme de la créatine à la grandeur du catabolisme protidique.

b) Il est intéressant de comparer ces excrétions au niveau de la D.A.E.S., à ce qu'elles sont chez des animaux soumis cette fois à un régime normal en protéines. Retrouvera-t-on les mêmes variations AU MÉTABOLISME PROTÉIQUE EXOGÈNE ? Nous avons rassemblé, pour les comparer, les résultats des expériences qui ont porté sur les deux régimes :

		Testostérone	Oestradiol	Progestérone	Hormone de croissance préhypophysaire
D.A.E.S.	Créatinine.	0	0	légère diminution	légère diminution pendant la postpériode
	Créatine ..	diminution fugace	augmentation pour doses fortes	diminution	diminution
Métabolisme protéique exogène	Créatinine.	augmentation pendant postpériode	0	augmentation dans la postpériode	augmentation dans la postpériode
	Créatine...	augmentation surtout dans postpériode	légère augmentation	augmentation	diminution qui persiste dans postpériode

On constate ainsi qu'il y a, dans certains cas, des actions différentes et même inverses.

Avec la testostérone, *la créatinine* qui ne bouge pas au métabolisme endogène spécifique, augmente au métabolisme exogène et cela pendant la postpériode seulement. Avec la progestérone, la créatinine qui diminue légèrement à la D.A.E.S., augmente au métabolisme exogène, mais cela encore, uniquement dans la postpériode. Avec l'hormone de croissance, on observe un phénomène identique. Seul, l'oestradiol, ne manifeste aucune action ni dans un cas, ni dans l'autre.

Mêmes incohérences avec *la créatine* que la testostérone fait diminuer d'une manière fugace à la D.A.E.S., mais fait augmenter au métabolisme exogène. Ici, l'incohérence n'est qu'apparente car on se rappelle, qu'à la D.A.E.S., la chute fugace provoquée par la testostérone est suivie d'une ascension marquée. Il est probable qu'au métabolisme exogène, le premier phénomène est masqué et on n'enregistre alors que la remontée compensatrice, visible d'ailleurs, surtout pendant la postpériode. Mais pour la progestérone, alors qu'elle fait diminuer la créatinurie à la D.A.E.S., elle la fait augmenter au niveau du métabolisme exogène. Il n'y a que l'oestradiol qui augmente la créatinurie dans les deux cas et l'hormone de croissance qui la diminue également dans les deux cas.

Il ne faut vraisemblablement pas trop se formaliser des contradictions enregistrées en comparant les deux métabolismes : le spécifique et le contingent ; il s'agit de deux processus de nature différente, il n'y a aucune raison pour que les réactions provoquées soient les mêmes. Il doit surtout arriver que le métabolisme contingent masque les conséquences du métabolisme nécessaire et fasse passer inaperçues les réactions essentielles. Malgré l'apparence décourageante de tels résultats, il ne faut pas perdre de vue que ce qui est intéressant pour le catabolisme, c'est uniquement la réaction observée au niveau de la dépense azotée de base.

Il n'en reste pas moins que la physiologie des corps créatiniques continue à être un mécanisme extrêmement obscur malgré la multiplicité des études engagées sur ce point et particulièrement sur sa régulation hormonale.

Par l'intermédiaire du métabolisme du muscle, l'excrétion de la créatinine serait soumise à des influences hormonales sans doute plutôt hypophysaires que sexuelles, capables de provoquer une variation de cette excrétion en général réfractaire à toute modification.

Quant à la créatine, elle paraît comme toujours essentiellement liée aux variations du catabolisme protidique. Les diminutions observées avec la testostérone, la progestérone, l'hormone gonadotrope et l'hormone de croissance viennent renforcer les arguments apportés par Terroine [98] pour montrer que toute apparition ou augmentation de la créatinurie est liée à une exagération du catabolisme protidique, celle-ci étant susceptible d'apparaître précisément sous l'influence de facteurs hormonaux, comme nous l'avons vu ici-même qu'il s'agisse d'augmentation ou de diminution. Nous avons vu maintenant des cas où la créatinurie diminue, parallèlement à une chute du catabolisme protidique.

Comment pouvons-nous nous représenter à l'heure actuelle le déterminisme grossier des variations physiologiques de la créatinurie ?

Contrairement à Nitzescu et Gontzea [70] nous ne pensons pas que la créatinurie de l'animal jeune soit due à l'abondance de l'hormone de croissance préhypophysaire à cet âge de la vie, étant donné que cette hormone s'est montrée, au contraire, capable de diminuer la créatinurie, et cela aussi bien au métabolisme endogène spécifique, qu'au métabolisme exogène. Il nous paraîtrait plus plausible d'invoquer pour la créatinurie du jeune âge un facteur thyroïdien. A la puberté, la disparition de la créatinurie du jeune mâle s'expliquerait par l'entrée en jeu de l'hormone testiculaire, facteur inhibiteur de l'excrétion de créatine. Chez la jeune femelle, à cette même époque, s'instaure une excrétion cyclique de créatine, gouvernée par l'alternance des deux hormones femelles dont l'une l'oestradiol, favorise le rejet de créatine, tandis que l'autre, la progestérone, tend à l'inhiber.

Mais tous ces phénomènes sont loin d'être absolus et, au milieu de plusieurs animaux réagissant dans un sens, il est bien rare qu'on ne trouve pas une exception qui donnera la réaction inverse. Est-ce à une caractéristique même du métabolisme de la créatine qu'il convient d'attribuer ces irrégularités ? Nous ne le pensons pas. C'est bien plutôt le propre des organes invoqués ici comme responsables de la régulation elle-même : hypophyse, glandes sexuelles.

Plus qu'avec aucune autre glande endocrine, on a, lorsqu'on prend en considération les phénomènes hypophysaires et sexuels, à tenir compte des réactions individuelles. On espère aboutir à une loi générale, valable au moins pour l'espèce-Rat, et on se heurte à des individualités qui réagissent chacune avec leur teinte propre. C'est essentiellement le cas pour la créatinurie, qui semble influencée par tous les facteurs les plus imprégnés de

ce qui distingue l'individu. Mais c'est aussi vrai, comme nous l'avons vu, pour des phénomènes plus généraux comme les résultantes métaboliques de la castration : il y a, suivant les sujets, bien des manières de réagir à la castration.

Il ne faut pas oublier, en outre, qu'en intervenant sur le terrain hormonal, on modifie un équilibre, et les conséquences observées ne sont sans doute que la résultante du déséquilibre ainsi créé. On agit plus quantitativement que qualitativement, on modifie un taux hormonal, on atteint ou on dépasse un seuil. C'est ce qui explique sans doute certains des caractères des réactions observées : réactions fugitives qui s'éteignent avant que ne cesse la cause qui les a provoquées, qui sont souvent compensées par la réaction inverse parfois fortement exagérée, qui obéissent à une sorte de loi du Tout ou Rien.

Il est probable que dans cet ordre d'idées les méthodes de travail qui nous obligent à séparer les phénomènes, faussent plus que nulle part ailleurs notre vision des choses, en isolant ce qui ne se comprend que lié à un tout.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Abderhalden (E.) und Buadze (S.). — Fortgesetzte Studien uber die Herkunft des Kreatins-bzw-Kreatinins in tierischen Organismus, zugleich ein Beitrag zum Problem des Purinstoffwechsels. *Zeits. f. ges. exper. Med.*, 1930, **69**, 561-576.
2. Addis (T.), Barnett (G. O.) and Shevsky (A. E.). — The regulation of renal activity. I. Regulation of urea excretion by Pituitrin. *Amer. J. of Physiol.*, 1918, **46**, 52-62.
3. Aschner (B.). — Uber die Funktion der Hypophyse. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1912, **146**, 1-146.
4. Asher (L.). — Physiologie der inneren Sekretion. 378 p. Leipzig und Wien, 1936.
5. Ashworth (U. S.) and Cowgill (G. R.). — The endogenous nitrogen and basal energy metabolism relationships in hypophysectomized rats. *Amer. J. of Physiol.*, 1938, **122**, 373-378.
6. Babad (P.). — Le rôle des hormones cortico-surrénaliennes dans le métabolisme de l'azote. *Thèse Fac. Sc. Strasbourg*, 1939, 1-110.
7. Bartoli (A. J.), Reed (C. J.) and Struck (H. C.). — Total nitrogen content of skeletal muscle of the rat in various nutritional states. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 1937, **35**, 528-532.
8. Beard (H. H.) and Jacob (E. J.). — Creatine-Creatinine metabolism and the hormones. III. Effect of parenteral injection of creatine and creatinine with the sex hormones upon creatine-creatinine excretion in normal animals. *Endocr.*, 1940, **26**, 1064-1068.
9. Beard (H. H.) and Pizzolato (P.). — Creatine-Creatinine metabolism and the hormones. VI. The effect of parenteral injection of pitressin, with and without creatinine, pitocin, desiccated thyroid, parathyroid extract, insulin and zinc-insulin, upon muscle creatine and creatine-creatinine excretion in the rat, together with observations upon the creatinine-creatine transformation under the influence of the posterior pituitary hormones. *Endocr.*, 1940, **27**, 908-916.
10. Belov (N.). — Dissert. Karkhov 1911 [d'après Korenchevsky *Brit. J. of exper. Path.*, 1925, **6**, 158-172].
11. Best (C. H.) and Campbell (J.). — The effect of anterior pituitary extracts on the liver fat of various animals. *J. of Physiol.*, 1938, **92**, 91-110.
12. Beumer. — *Z. Kinderheilkunde*, 1921, **31**, 236 [d'après Mühlbock O. und Kaufmann C. Kreatinurie nach parenteraler Kreatinbelastung und ihre Beziehung zur Ovarialfunktion. *Z. f. ges. exper. Med.*, 1932, **85**, 272-281].
13. Bierring (E.) and Nielsen (E.). — The composition of the tissues of albino rats treated with alcaline anterior pituitary extracts. *Bioch. J.*, 1932, **26**, 1015-1021.
14. Bjering (T.). — Der Einfluss des Hypophysen-Hinterlappenhormons auf die Harnstoffclearance. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, 1934, **176**, 255-261.

15. Bogrow. — *Vratch* 1891, 367 (d'après Korenchevsky), *Brit. J. of exper. Path.*, 1925, **6**, 158-172.
17. Brauer (B.). — Minimum protéique dans l'insuffisance hypophysaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **103**, 508-510.
18. Brauer (B.). — Elimination azotée après un repas de viande chez les chiens hypophysoprives. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **108**, 128-130.
19. Brauer (B.). — Hypophyse et excrétion azotée du Crapaud. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, 80-82.
19.*bis* Brauer (B.). — Métabolisme purique du chien hypophysoprive. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, 1209-1212.
20. Brauer (B.) et Morea (R.). — Métabolisme azoté endogène des rats hypophysoprives. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 881-882.
16. Brauer (B.). — Échanges azotés et glycémie de chiens hypophysoprives à jeûn. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **107**, 1195-1198.
21. Bradze (S.). — Ein Beitrag zum Problem der hormonalen Beeinflüssung des Kreatin-Kreatininstoffwechsels, unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Verhaltens von Gesamtstickstoff, Harnsäure und Allantoin. *Z. f. ges. exper. Med.*, 1933, **90**, 762-804.
22. Bugbee (E. P.) and Simond (A.). — The influence of testes on metabolism. *Amer. J. of Physiol.*, 1925, **75**, 542-547.
23. Bühler (F.). — Über den Einfluss der Sexualhormone auf den Kreatinstoffwechsel. *Zeits. f. ges. exper. Med.*, 1933, **86**, 638-649.
24. Bühler (F.). — Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluss von verschiedenen Hormonen auf die Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin im Urin. *Zeits. f. ges. exper. Mediz.*, 1935, **96**, 821-844.
25. Coffman (J. R.) and Koch (F. C.). — Effect of testosterone propionate on creatinurie. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1939, **42**, 779-782.
26. Evans. — Clinical manifestations of dysfunction of the anterior pituitary. In Glandular Physiology and Therapy. 1935, Chicago, American Medical Association.
27. Falta (W.). — Weitere Mitteilungen über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. *Wien. Klin. Woch.*, 1909, **22**, 1059-1062.
28. Falta und Priestley. — [d'après Falta W. — Weitere Mitteilungen über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. *Wien. Klin. Woch.*, 1909, **22**, 1059-1062].
29. Farr (L. E.) and Albert (L. K.). — Effect of various endocrine extracts upon the amino-acids in the blood of dogs. *J. of biol. Chem.*, 1940, **133**, XXX-XXXI.
30. Fleischmann und Salecker. — Versuche über die Beeinflüssung des Purinstoffwechsels durch die Sekrete der Drüsen mit innerer Sekretion. *Zeits. f. Klin. Mediz.*, 1914, **80**, 456-475.
31. Fujita. — *Nagasaki Igakkai Zassi*, 1938, **16**, 1301-1329.
32. Gaebler (O. H.). — Some effects of anterior pituitary extracts on nitrogen metabolism, water balance and energy metabolism. *J. of exper. Med.*, 1933, **57**, 349-363.
33. Gaebler (O. H.). — Effects of thyroparathyroidectomy and carbohydrate intake on the action of anterior pituitary extracts. *Amer. f. of Physiol.*, 1935, **110**, 584-592.
34. Gaebler (O. H.) and Price (W. H.). — Effects of an anterior pituitary growth preparation on protein metabolism. *J. of biol. Chem.*, 1937, **121**, 497-506.

35. Grabfield (G. P.) and Prentiss (A. M.). — The effect of pituitary preparations on the nitrogen metabolism. *Endocr.*, 1925, **9**, 144-149.
36. Gray (Ch. H.). — Determination of the ketogenic activity of extracts of endocrine organs. *Bioch. J.*, 1938, **32**, 743-755.
37. Guercio (F) e Arnone (R.). — Rapporti fra ormoni sessuali e corpi creatinici. Ann. Ostetr., 1936, **58**, 1513-1532. [d'après *Ber. ü. ges. Physiol.*, 1937, **100**, 245].
38. Hall (K.) and Korenchevsky (V.). — Changes in the liver of male rats after castration and injections of sexual hormones. *Brit. Med. J.*, 1938, 438-441 [d'après *Ber. ü. ges. Physiol.*, 1939, **113**, 129].
39. Hammett (F. S.), Patten (C. A.) and Suitsu (N.). — A physiological response to pituitary administration. *Amer. J. of Physiol.*, 1920, **51**, 588-592.
40. Harrison (H. C.) and Long (C. N. H.). — Effects of anterior pituitary extracts in the fasted rat. *Endocr.*, 1940, **26**, 971-978.
41. Heymans (C.). — Influence de la castration sur les échanges respiratoires, la nutrition et le jeune. *J. Physiol. Path. Génér.*, 1921, **19**, 323-331.
42. Inaba (T.). — Effect of sexual glands on metabolism. I. Variations in metabolism caused by castration. Change of sulphur-containing substances in urine caused by removal of ovary. [*Aïli Ig. Kw. Z.*, 1933, **40**, 423-431] cité dans *Jap. J. of Med. Sci.*, 1938, **4**, 30.
43. Jailer (J. W.). — Effect of testosterone propionate on creatinuria of experimental hyperthyroidism in male and female monkeys. *Endocr.*, 1941, **29**, 89-92.
44. Johnston (H. M.). — Note on the effects of pituitary feeding. *J. of Physiol.*, 1905, **33**, 189-197.
45. Kenyon (A. T.). — The effect of testosterone propionate on the genitalia, prostate, secundary sex characters, and body weight in eunuchoidism. *Endocr.*, 1938, **23**, 121-134.
46. Kenyon (A. T.), Knowlton (K.), Sandiford (I.), Koch (F. C.) and Lotwin (G.). — A comparative study of the metabolic effects of testosterone propionate in normal men and women and in eunuchoidism. *Endocr.*, 1940, **26**, 26-45.
46 *bis*. Kenyon (A. T.), Sandiford (I.), Bryan (A. H.), Knowlton (K.) et Koch (F. C.). — The effect of testosterone propionate on nitrogen, electrolyte, water and energy metabolism in eunuchoidism. *Endocr.*, 1938, **23**, 135-153.
47. Klein (M.) et Lelu (P.). — (Travail encore inédit).
48. Kochakian (Ch. D.) and Murlin (J. R.). — The relationship of the synthetic male hormone, androstendion, to the protein and energy metabolism of castrate dogs, and the protein metabolism of a normal dog. *Amer. J. of Physiol.*, 1936, **117**, 642-657.
49. Korenchevsky (V.). — The sexual glands and metabolism. I. Influence of castration on nitrogen and gaseous metabolism. *Brit. J. exper. Path.*, 1925, **6**, 21-35.
50. Korenchevsky (V.). — The sexual glands and metabolism. III. The influence of injections of testicular or ovarian emulsions upon the nitrogen and gaseous metabolism of dogs and rabbits. *Brit. J. of exper. Path.*, 1925, **6**, 158-172.
51. Korenchevsky (V.) and Carr (M.). — The sexual glands and metabolism. II. Influence of emulsions of testis and prostate upon nitrogen metabolism of rabbits. *Brit. J. of exp. Path.*, 1925, **6**, 74-83.

52. Korenchevsky (V.), Hall (K.) and Ross (M. A.). — Prolonged administration of sex hormones to castrated rats. *Bioch. J.*, 1939, **33**, 213-222.
53. Kun (H.) und Peczenik (O.). — Geschlechtsspezifische Wirkung der Sexualhormone auf den Kreatinstoffwechsel. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1935, **236**, 471-480.
54. Lanson (H. D.), Golden (J. B.) and Severinghaus (E. L.). — The rate of increase in hypophyseal gonadotropic content following ovariectomy in the rat, with observations on gland weights. *Endocr.*, 1939, **25**, 47-51.
54 *bis* Lee (M.) and Ayres (G. B.). — The composition of weight lost and the nitrogen partition of tissues in rats after hypophysectomy. *Endocr.*, 1936, **20**, 489-495.
55. Lee (M. O.) and Schaffer (N. K.). — Anterior pituitary growth hormone and the composition of growth. *J. of Nutr.*, 1934, **7**, 337-363.
56. Link Koven (A.) and Beard (H.). — Creatine-Creatinine metabolism and the hormones. II. Progestin and Antuitrin T. *Endocr.*, 1939, **24**, 752.
57. Lovaglio. — Cité d'après Vedel, Puech, Lang. A propos du métabolisme chez les eunuques. *Rev. fr. Endocr.*, 1926, **4**, 332-338.
58. Lucien (M.), Parisot (J.) et Richard (G.). — Traité d'Endocrinologie. Doin 1934.
59. Mandel (P.). — Contribution à la connaissance du métabolisme azoté normal et pathologique du Chien. *Thèse Fac. Sc. Strasbourg*, 1941, 1-214 p.
60. Mirsky (A.). — The influence of the anterior pituitary gland on protein metabolism. *Endocr.*, 1939, **25**, 52-56.
61. Moraczewski (von) (W. D.). — Stoffwechsel bei Akromegalie unter der Behandlung mit Sauerstoff, Phosphor. — *Z. f. Klin. Med.*, 1901, **43**, 336-360.
62. Morioka (K.). — Uber den Einfluss von sogenannten Hypophysenvorderlappenhormon im Schwangerschaftsurin auf den Stickstoffumsatz. I. Versuche an ausgewachsenen männlichen weissen Ratten. *Fol. Endocr. Jap.* 1938, **14**, 69-71 [d'après *Ber. ü ges. Physiol.*, 1939, **112**, 266].
63. Mourot (G.). — La répartition des composants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. VII. L'évolution du métabolisme azoté endogène spécifique au cours du jeûne protéique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, **17**, 1741-1789.
64. Mourot (G.). — Les produits excrémentitiels du catabolisme azoté et leur origine. I. Les termes ultimes de la dégradation des divers acides aminés. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1937, **19**, 1209-1294.
65. Mühlbock (O.) und Kaufmann (C.). — Kreatinurie nach parenteraler Kreatinbelastung und ihre Beziehung zur Ovarialfunktion. *Z. f. ges. exper. Med.*, 1932, **85**, 272-281.
66. Nathanson (I. T.), Miller (R. B.), Towne (L. E.), Aub (J. C.). — The close relation of androgen and creatinine excretion in normal children. *Endocr.*, 1941, **28**, 866-870.
67. Neufeld (A. H.), Scoggan (S. M.) and Stewart (G. S.). — The effect of pituitary preparations on the total body glycogen, water, nitrogen and fat of mice. *Endocr.*, 1940, **27**, 132-136.
68. Nitzescu (I. I.) und Gontzea (I.). — Wachstumshormon und Kreatinurie. *Klin. Woch.*, 1937, **16**, 825.
69. Nitzescu (I. I.) et Gontzea (I.). — Hormone gonadotrope préhypophysaire et créatinurie. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **125**, 80-81.

70. Nitzescu (I. I.) et Gontzea (I.). — Hormone somatotrope et créatinurie. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **125**, 291-293.
71. Orita (J.). — Experimentelle Studien über den Einfluss der Ovarien auf den Stickstoffstoffwechsel. *Arch. f. Gynäk.*, 1925, **123**, 133-167.
72. Paleari (A.). — Influenza dell'ormone follicolare sul ricambio creatinico in sogetti miodistrofici. *Riv. sper. Freniatr.*, 1937, **61**, 101-115 [d'après *Ber. ü. ges. Physiol.*, 1937, **101**, 265].
73. Palmer (R.) et Devillers (J.). — Action thermique des hormones sexuelles chez la femelle. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, 895-896.
74. Papanicolaou (G. N.) and Falk (E. A.). — General muscular hypertrophy induced by androgenic hormone. *Science*, 1938, **87**, 238-239.
75. Paschkis (K. E.). — Hypophysis in protein metabolism. Is the pituitary factor active in protein metabolism identical with the growth hormone ? *Endocr.*, 1938, **23**, 368-370.
76. Paschkis (K.) und Schwoner (A.). — Ueber geschlechtsunspezifische Wirkung des männlichen Sexualhormones in Kreatinstoffwechsel. *Arch. Intern. Pharmac. Therap.*, 1936, **52**, 218-224.
77. Paschkis (K.) und Schwoner (A.).— Hypophyse und Eiweissstoffwechsel. *Wien. Klin. Woch.*, 1937, **50**, 1516-1519.
78. Paschkis (K. E.) and Schwoner (A.). — The output of protein metabolism hormone of the pituitary anterior lobe. *Endocr.*, 1940, **26**, 117-122.
79. Perla (D.) and Sandberg (M.). — The effect of complete and partial hypophysectomy in adult albino rats on nitrogen, calcium and phosphorus metabolism. *Endocr.*, 1936, **20**, 483-488.
80. Pizzolato (Ph.) and Beard (H. H.). — Creatine-Creatinine metabolism and the hormones. *Endocr.*, 1939, **24**, 358-363.
81. Reisz (M.), Schwarz (L.) und Fleischmann (F.). — Beiträge zur Beziehung zwischen Hypophysenvorderlappenwachstumshormon und Eiweissstoffwechsel. *Endokr.*, 1936, **17**, 167-170.
82. Remen (L.). — Uber den Abbau parenteral zugeführten Kreatins bei Erwachsenen mit erloschener Geschlechtsfunktion. *Zf. f. ges. exper. Med.*, 1931, **80**, 238-244.
83. Roche (A.). — Inanition protéique, réserves azotées et constitution des protéines musculaires. *Thèse Fac. Med. Marseille*, 1933, p. 1-229.
84. Rubinstein (H. S.), Abarbanel (A. R.) and Kurland (A. A.). — The effect of castration on body weight and length of the male albino rat. *Endocr.*, 1939, **24**, 753.
85. Sack. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1912, **70**, 293 [d'après Korenchevsky V. *Brit. J. exper. Path.*, 1925, **6**, 158-172].
86. Sainton (P.), Simonnet (H.) et Brouha (L.). — Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale. 912 p. Masson, 1942.
87. Sandberg (M.), Perla (D.) and Holly (O. M.). — The effect of castration in albino rats on nitrogen, sulfur, chloride, sodium and potassium metabolism and on changes in weight and food intake. *Endocr.*, 1939, **24**, 503-509.
88. Schiff (A.). — Ueber die Beeinflüssung des Stoffwechsels durch Hypophysis-und Thyreoideapräparate. *Z. f. Klin. Med.*, 1897, **32**, 284-290.
89. Schittenhelm (A.) und Bühler (F.). — Die Spontankreatinurie bei innersekretorischen Störungen, ihr Vorkommen und ihr diagnosticher Wert. *Z. f. ges. exper. Med.*, 1935, **95**, 181-196.
90. Schittenhelm (A.) und Bühler (F.). — Die Beeinflussbarkeit der Spontankreatinurie innersekretorischer Störungen durch

Hormone des Hypophysenvorder-und-hinterlappens, der Schilddrüse und der Nebenniere. *Z. f. ges. exper. Med.*, 1935, **95**, 206-213.

91. Schrire (I.). — Acromegaly and creatine-creatinine metabolism. *Quart. J. Med.*, 1937, **6**, 17-33 [d'après *Ber. ü. ges. Physiol.*, 1937, **100**, 246].
92. Schrire (I.) and Zwarenstein (H.). — The influence of the gonads on protein metabolism. II. The effect of saline suspensions of testes and testicular extracts on urinary creatinine after castration. *Bioch. J.*, 1932, **26**, 1886-1889.
93. Seghini (C.). — La creatinuria in rapporto alla funzione endocrina delle ghiandole sessuali. *Pathologica*, 1937, **29**, 53-57 [d'après *Ber. über. ges. Physiol.*, 1937, **100**, 245].
94. Sherwood (T. C.), Savage (M.) and Hall (J. F.). — The effect of amniotin on the basal metabolism of rats and rabbits. *Amer. J. of Physiol.*, 1933, **105**, 241-245.
95. Slonaker (J. R.). — The effect of the excision of different sexual organs on the development, growth and longevity of the albino rat. *Amer. J. of Physiol.*, 1930, **93**, 307-317.
96. Struck (H. C.) and Szurek (S. A.). — A study of the metabolism of a dwarf under treatment with growth hormone. *Endocr.*, 1937, **21**, 387-393.
97. Teel (H. M.) and Cushing (H.). — Studies in the physiological properties of the growth-promoting extracts of the anterior hypophysis. *Endocr.*, 1930, **14**, 157-163.

97 *bis*. Teel (H. H.) and Watkins (O.). — The effect of extracts containing the growth principle of the anterior hypophysis upon the blood chemistry of dogs. *Amer. J. of Physiol.*, 1929, **89**, 662-685.

98. Terroine (E. F.), Bonnet (R.) et Mourot (G.). — Les causes de la créatinurie. *Arch. Int. Physiol.*, 1936, **42**, 381-397.
99. Terroine (E. F.), Lelu (P.) et de la Bernardie (A. M.). — Action de la température extérieure sur le métabolisme de la créatinine et de la créatine. *Arch. Internat. Physiol.*, 1937, **45**, 247-272.
100. Terroine (E. F.), Lelu (P.), Devrient (T.) et de la Bernardie (A. M.). — Le contrôle du métabolisme de la créatinine en fonction de l'âge et du sexe. I. La production de créatinine en fonction de l'âge et du sexe. *Trav. Membres Soc. Chim. Biol.*, 1941, **23**, 1057-1062.
101. Terroine (E. F.), Lelu (P.), Devrient (T.), de la Bernardie (A. M.) et Chédru (J.). — Le contrôle du métabolisme de la créatinine et de la créatine par les hormones sexuelles. II. Influence de la castration sur les excrétions de créatinine et de créatine dans les divers aspects du métabolisme azoté chez l'adulte. *Trav. Membres Société Chimie Biologique*, 1941, **23**, 1247-1272.
102. Terroine (Th.). — La pharmacodynamie du métabolisme azoté. Les diurétiques : Diurétine, Rhodiaphylline, Neptal. *Trav. Membres Soc. Chim. Biol.*, 1941, **23**, 1385-1401.
103. Theiss (H.). — Bestehen Beziehungen der Kreatinverwertung zur Ovarialfunktion ? *Arch. f. Gynäk.*, 1934, **158**, 164-172.
104. Thorn (G. W.) and Engel (L.). — The effect of sex hormones on the renal excretion of electrolytes. *J. of exper. Med.*, 1938, **68**, 299-312.
105. Thorn (G. W.) and Harrops (G. A.). — The « sodium retaining effect » of the sex hormones. *Science*, 1937, **86**, 4041.
106. Vedel, Puech et Lang. — A propos du métabolisme chez les eunuques. *Rev. fr. Endocr.*, 1926, **4**, 332-338.

107. Végh (L.) und von Pallos (K.). — Histologische Veränderungen bei Tieren nach Behandlung mit grossen Mengen von Hypophysenhinterlappen-extrakten. *Klin. Woch.*, 1937, **16**, 1536-1538.

108. Wagenen (van) (G.). — Some effects of early castration on the growth of the male rat. *Amer. J. of Physiol.*, 1928, **84**, 461-467.

109. Williamson (M.) and Gullick (A.). — Influence of testosterone on distribution and excretion of creatine. *Endocr.*, 1941, **28**, 654-658.

110 Zondek (H.). — Les affections des glandes endocrines et leur traitement. 601 p. Maloine 1938.

TABLE DES MATIÈRES.

Pages

Introduction et Historique 13

Chap. I. — Les glandes sexuelles 15
Chap. II. — L'hypophyse 28
Chap. III. — Examen critique 41

Recherches personnelles 51

Première partie. — Le contrôle sexuel du catabolisme azoté 51

Chap. I. — Conséquences de la castration sur le catabolisme azoté 54
Chap. II. — Conséquences de la surcharge en hormones sexuelles sur le catabolisme azoté 74

Deuxième partie. — Le contrôle hypophysaire du catabolisme azoté 111

Chap. I. — Conséquences de l'hypophysectomie sur le catabolisme azoté 111
Chap. II. — Conséquences de la surcharge en extraits hypophysaires sur le catabolisme azoté 125

Troisième partie. — Le contrôle sexuel et hypophysaire de l'anabolisme protéique 155

Conclusions générales 183

Bibliographie 195

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

Le contrôle hormonal du comportement.

Vu et approuvé :

Clermont-Ferrand, le 4 juin 1943.

Le Doyen de la Faculté
des Sciences de Strasbourg,
A. DANJON.

Vu et permis d'imprimer :

Clermont-Ferrand, le 7 juin 1943.

Le Recteur de l'Académie,
de Strasbourg,
A. TERRACHER.

M. Declume, Imprimeur, Lons-le-S. (31.2160), 471-43-200.